

# Tehohoitoinen diabeettinen ketoasidoosi – voiko aivoödeeman kehittymistä ennakoida?

Aleksi Ala-Heikkilä

Lääketieteen kandidaatti

Helsingin yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Helsinki

Tutkielma

[aleksi.ala-heikkila@helsinki.fi](mailto:aleksi.ala-heikkila@helsinki.fi)

Ohjaaja: Päivi Miettinen, Dos.

Helsingin Yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

## Tiivistelmä

**Tiedekunta:** Lääketieteen tiedekunta

**Koulutusohjelma:** Lääketieteen lisensiaatti

**Tekijä:** Aleksi Ala-Heikkilä

**Työn nimi:** Tehohoitoinen diabeettinen ketoasidoosi – voiko hoitotuloksia ennakoida?

**Työn laji:** Syventävä tutkielma

**Kuukausi ja vuosi:** 05/2021

**Sivumäärä:** 19 + 15

**Avainsanat:** Tyypin 1 diabetes, diabeettinen ketoasidoosi, CEDKA

**Ohjaaja tai ohjaajat:** Päivi Miettinen, Dos.

**Tiivistelmä:**

Tyypin 1 diabetes ilmenee varhaisvaiheessa usein diabeettisena ketoasidoosina, jonka vaarallisin komplikaatio on pahimmillaan kuolemaan johtava aivoödeema. Tässä tutkimuksessa analysoitiin vastadiagnosoidun tyypin 1 diabeteksen aiheuttaman diabeettisen ketoasidoosin (DKA) johdosta tehohoidettujen lasten sairaudenkulkuun vaikuttavia tekijöitä. Erityishuomio oli muuttujissa, jotka voivat altistaa DKA:n komplikaationa aivoödeeman kehittymiselle. Potilasaineiston muodostavat 1.1.2013 ja 1.7.2017 välisenä aikana HUS-lastenklinikan teho-osastolla hoidetut diabeettiseen ketoasidoosiin sairastuneet vastadiagnosoidut tyypin 1 diabeetikkolapset. Potilaista teho-osastolle saavuttaessa mitatut laboratoriomuuttujat sekä tiedot heidän nesteytyksestään, virtsamäärästään ja tajunnantasostaan hoitojakson aikana analysoitiin yleistetyllä logistisella mallilla käyttäen päätemuuttujina kunkin potilaan teho-osastolla viettämän ajan pituutta sekä kohonneen aivopaineen merkkejä. Muutokset sairaalajakson aikana mitatuissa muuttujissa visualisoitiin kuvaajin. Lisäksi verrattiin hoitotuloksia hypotonisella (77 mmol/l) ja isotonisella (120 mmol/l) ylläpitoonesteellä hoidettujen potilasryhmien välillä. Hypotonisella ylläpitoonesteellä hoidettuja aineistossa oli 38 ja isotonisella hoidettuja 8.

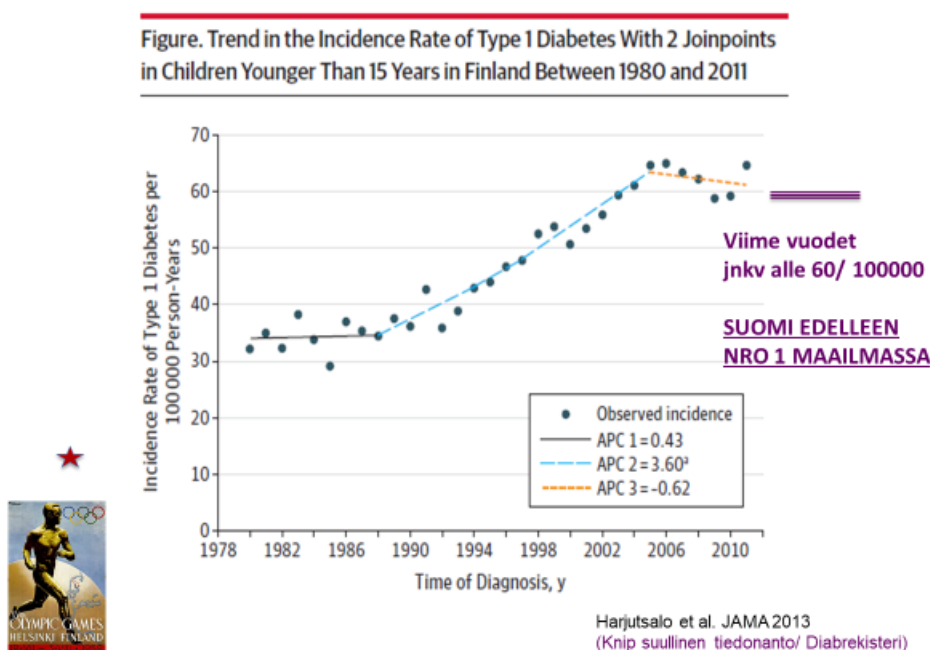
Muuttujista alentuneet Glasgow coma scale (GCS) -pisteet, korkea plasman glukoosi ja korkea plasman osmolaliteetti ennakoivat pidempää hoitojaksoa teho-osastolla. Aivoödeeman kehittymiseen liittyivät alentuneet GCS-pisteet sekä korkea osmolaliteetti ja hematokriitti, viitaten kuivuman merkitykseen vaikean tilanteen ennakoijana. Kliininen kuivuman arvio ei ennustanut tehohoitajakson pituutta eikä aivoödeeman kehittymistä. Yksi aineiston potilaista menehtyi aivoödeemaan, eikä analysoiduissa muuttujissa ilmennyt sellaisia poikkeamia, joiden perusteella potilaan menehtymistä olisi voinut luotettavasti ennustaa. Hoitotuloksissa ei ilmennyt eroja isotonisella ja hypotonisella ylläpitoonesteellä hoidettujen välillä.

## Sisällys

1 Johdanto .....	4
2 Tutkimuksen tavoitteet .....	8
3 Tutkimusaineisto ja -menetelmät .....	8
4 Tulokset .....	10
5 Pohdinta .....	15
Tulosten luotettavuus .....	17
Kliininen merkitys .....	17
6 Lähteet .....	18
7 Kuvaajaliite .....	20

# 1 Johdanto

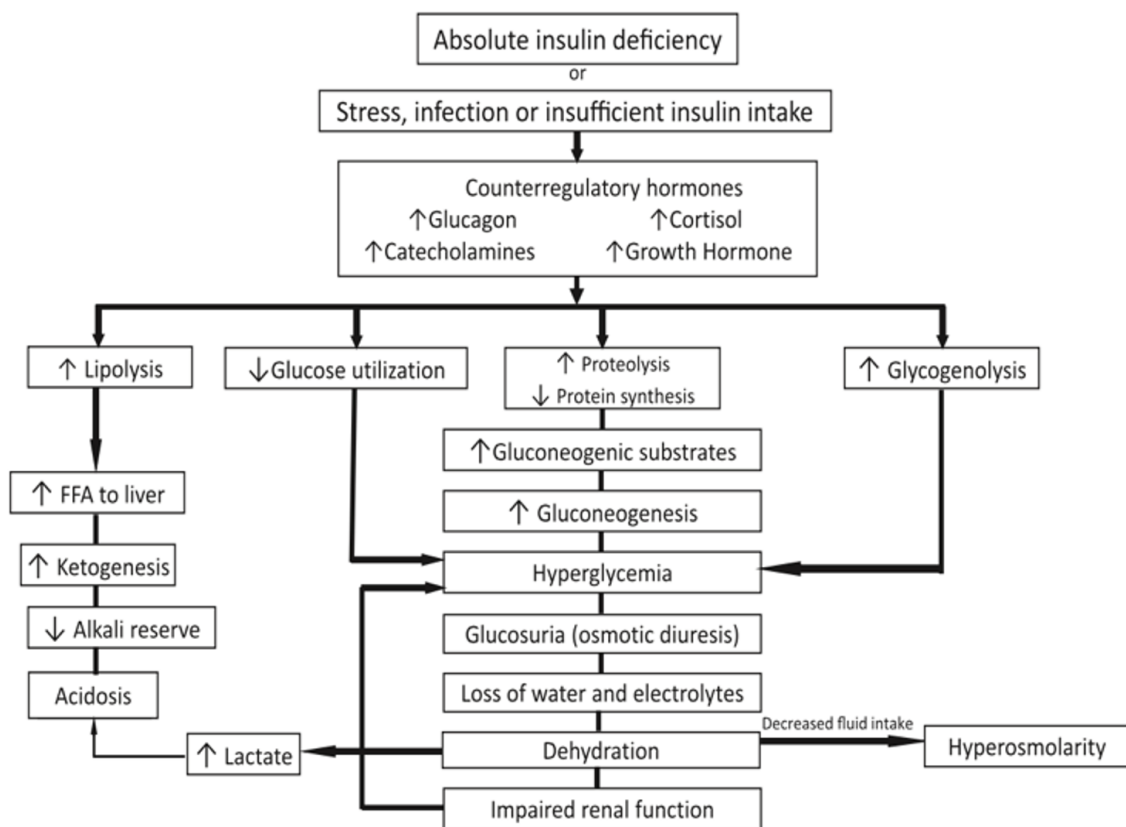
Tyypin 1 diabeteksen (T1D) esiintyvyys on Suomessa maailman korkeinta [1]. Kansaneläkelaitos myöntää diabeteslääkityksen erityiskorvausoikeuden vuosittain 450-550 alle 15-vuotiaalle [2], joista lähes kaikki sairastavat T1-diabetesta. Uusista T1D-diagnooseista noin 50 tehdään HYKS Lastenkliniikalla [3]. Noin 20%:lla diagnosoiduista on ensidiagnoosin yhteydessä DKA ja noin 5%:lla vaikea tehohoitoa vaativa DKA [4,5].



Kuva 1: Tyypin 1 diabeteksen esiintyvyys Suomessa. APC = vuotuinen prosentuaalinen muutos

Tyypin 1 diabetes aiheutuu haiman insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutumisesta, tuntemattomasta syystä käynnistyvän autoimmuuniprosessin seurauksena [6]. Tiettyjen soluissa ilmenevien HLA-molekyylien (human leukocyte antigen) tiedetään altistavan diabetekselle [7]. Näyttöä on myös mm. matalien D-vitamiinitasojen [8], enterovirusinfektion [9], imetyksen [10] ja suoliston mikrobiflooran [11] yhteydestä sairauden puhkeamiseen. Sairauteen johtavan autoimmuunireaktion tarkka syntymekanismi on edelleen hämärän peitossa. Esiintyvyys on kuitenkin ollut globaalisti nousussa useiden vuosien ajan, viitaten ympäristötekijöiden merkittävään rooliin sairauden taustalla [12].

Diabeettinen ketoasidoosi on seurausta insuliinin vähäisyydestä [13,14], joka tämän tutkimuksen populaation muodostavilla T1D-potilailla johtuu insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutumisesta. Insuliinin puutteessa glukoosin otto insuliinista riippuvaisiin kudoksiin estyy ja verensokeri nousee. Solutason energiavaje johtaa paradoksaalisesti glukoosin pitoisuutta kohottavien hormonien kuten kortisolin, glukagonin, katekoliamiinien ja kasvuhormonin eritykseen [13,14]. Kohonneet hormonipitoisuudet stimuloivat glykogenolyysiä, lipolyysiä, glukoneogeneesiä ja ketogeneesiä, joiden seurauksena veren glukoosipitoisuus ja osmolaliteetti kohoavat. Hyperglykemian seurauksena glukoosia alkaa erittyä virsaan, mistä aiheutuu osmoottinen diureesi, elektrolyyttien menetys ja elimistön kuivuminen, mikäli nestehukkaa ei pystytä korvaamaan juomalla. Lipolyysin seurauksena syntyy runsaasti vapaita rasvahappoja, jotka glukagonin ohella stimuloivat happamien ketoaineiden tuotantoa maksassa. Elimistön puskurointikyvyn ylittyessä tämä johtaa metaboliseen asidoosiin [13,14].



Kuva 2: diabeettisen ketoasidoosin patogeneesi. *Pediatric Diabetes* 2014, 15 (Suppl. 20): 154-179

DKA:n vakavin komplikaatio on aivoödeema (cerebral edema in diabetic ketoacidosis, CEDKA), joka kehittyy 0,7-0,9%:lle DKA:ta sairastavista lapsista [15]. CEDKA on yleisin kuolemaan johtava syy DKA-potilailla. CEDKA:n patogeneesistä ei ole varmuutta, mutta ainakin veren osmolaliteetin muutokset näyttävät olevan merkittävässä roolissa [16,17]. On mahdollista, että aivosolut mukautuvat hyperglykemiaan muodostamalla solunsisäisiä osmoleja. Tällöin insuliinihoidon seurauksena veren osmolaliteetin nopeasti laskiessa kehittyy konsentraatioero intra- ja ekstrasellulaaritilojen välille, joka tasapainottuu veden diffundoituessa solukalvojen läpi intrasellulaaritilaan [16,17]. Aivosolut turpoavat intrasellulaarisen tilavuuden kasvaessa aiheuttaen aivoödeeman. Muita aivoödeemaa selittäviä tekijöitä voivat olla mm. asidoosin ja ketonien vaikutukset solukalvojen ionipumppuihin ja aivojen verisuonten endoteelivaurio asidoosin ja ketonien provosoiman inflammatorisen kaskadin vaikutuksesta [16,17]. Tutkimuksissa suurimmalta osalta DKA-potilaista on löytynyt MRI-kuvantamisella vasogeeniselle aivoödeemalle tyypillistä aivojen lateraaliventrikkeleiden kaventumista sekä veden määrän lisääntymistä aivokudoksessa [15,18,19]. Lähes kaikissa tällaisissa tapauksissa aivoödeema on ollut lievä ja oireeton tai hyvin vähäoireinen.

## DKA & symptomaattinen aivoödeema

### Diagnostiset kriteerit

Table 1. Bedside evaluation of neurological state of children with diabetic ketoacidosis

Diagnostic criteria <sup>a</sup>
Abnormal motor or verbal response to pain
Decorticate or decerebrate posture
Cranial nerve palsy (especially III, IV, and VI)
Abnormal neurogenic respiratory pattern (e.g. grunting, tachypnea, Cheyne-Stokes respiration, apneusis)
Major criteria
Altered mentation/fluctuating level of consciousness
Sustained heart rate deceleration (decline more than 20 beats per minute) not attributable to improved intravascular volume or sleep state
Age-inappropriate incontinence
Minor criteria
Vomiting
Headache
Lethargy or being not easily aroused from sleep
Diastolic blood pressure >90 mm Hg
Age <5 years

<sup>a</sup>Signs that occur before treatment should not be considered in the diagnosis of cerebral edema.

\*1 Diagnostinen kriteeri

tai

\*2 Major kriteeriä

tai

\*1 Major ja 2 minor kriteeriä

→ sensitiivisyys 92%, vääriä positiivisia 4%

Muir AB et al. 2004

## DKA:n aivoödeeman oletetut mekanismit

- Vasogeeninen mekanismi
  - » BBB endoteelisolujen vaurio iskemian, hypoksian, inflammaation, oksidatiivisen stressin pohjalta
- Sytotoksinen mekanismi
  - » DKA:n hyperosmolaalinen tila johtaa "Idiogeenisten osmoolien", mm. tauriinin ja myoinositolin synteesiin neuroneissa. Häipyvät hermosoluista hitaasti
  - » Nesteytys ja seerumin osmolaliteetin lasku suosii H<sub>2</sub>O:n siirtymistä aivosoluihin
- Muut
  - » korkea vasopressiini, Na-H-membraanitransportterivika, proinflammatoriset sytokiinit, akvaporiinikanavat

### *Kuva 4*

DKA-potilaiden nestehoito suolaliuksella on tarpeen osmoottisen diureesin aiheuttaman dehydraation ja suolavajeen korjaamiseksi sekä toisaalta veren osmolaliteetin ylläpitämiseksi veren glukoosipitoisuuden laskiessa insuliinihoidon johdosta [14]. Osmolaliteetin kannalta kliinisesti tärkeimmät plasmaan liuenneet aineet ovat natrium ja glukoosi sekä urea [17]. Efektiivinen osmolaliteetti määritetään plasman natriumin ja glukoosin pitoisuuksista seuraavalla kaavalla:  $\text{osmolaliteetti} = 2 \times [\text{Na}] \text{ (mmol/l)} + [\text{glukoosi}] \text{ (mmol/l)}$ . Urean pitoisuutta ei efektiivistä osmolaliteettia laskettaessa huomioida, sillä se kuljetetaan useimpien solukalvojen läpi, minkä johdosta konsentraatiogradienttia intra- ja ekstrasellulaaritilojen välille ei urean suhteen synny [17]. Hypernatremian välttämiseksi nestehoidossa on pitkään käytetty hypotonista suolaliuosta; HYKS Lastenlinikalla 80mmol/l Na-liuosta. Viimeaikaisissa tutkimuksissa nestehoito isotonisella (140 mmol/l) suolaliuksella ei kuitenkaan ole lisännyt hypernatremian esiintyvyyttä ja hoitotulokset ovat olleet parempia verrattuna hoitoon hypotonisella (77 mmol/l) suolaliuksella [20,21].

Lasteklinikan hoitoprotokollan mukaisesti DKA-potilaalle, jolle on päätetty aloittaa suonensisäinen nestehoito ja insuliini-infuusio, suoritetaan ensin neste-elvytys Ringer-liuksella perifeerisen verenkierron turvaamiseksi ja kuivuman korjaamiseksi. Annettavan nesteen määrä perustuu arvioon kuivuman suuruudesta suhteessa potilaan painoon. Neste-elvytyksen aloittamisen jälkeen aloitettavan ylläpitonesteinfuusion natriumpitoisuutta on vuosien mittaan nostettu ja viimeisin muutos tehtiin lokakuussa 2016. Nykyisin se sisältää 120 mmol/l natriumia, 10% glukoosia sekä 5 mmol/kg/vrk kaliumfosfaattia. Potilaan elektrolyyttitasapainoa seurataan ja muutoksia infusoitaviin määriin

tehdään tarvittaessa. Insuliinihoito aloitetaan nestehoidon aloittamisen jälkeen infusoimalla potilaaseen nopeavaikutteista insuliinia 0,1 KY/kg/h. Polyurian vuoksi menetetty neste korvataan kaksinkertaisen normaalidiureesin ylittävältä osalta G5%-liuoksella, jossa on sama elektrolyyttisisältö (Na ja K) kuin mitatussa virtsassa. Virtsan elektrolyyttivastauksien saapumiseen saakka käytetään G5%, jossa on Na 50 mmol/l ja K 30 mmol/l. Hoidon tavoitteet ovat dehydraation ja asidoosin korjaaminen, ketoosin pysäyttäminen, plasman hyperosmolariteetin korjaaminen vähitellen ja verensokerin palauttaminen lähelle normaalia [14].

## 2 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen ensimmäinen tavoite on etsiä Lastenlinikalla DKA:n vuoksi tehohoidettujen lasten potilasaineistosta muuttujia, jotka ennustaisivat lasten hoitotuloksia. Erityisenä mielenkiinnon kohteena ovat mahdolliset poikkeamat CEDKA:an sairastuneiden lasten laboratorioarvoissa. Hoitotulokseen yhteydessä olevien muuttujien löytyminen helpottaisi hoitotuloksen ennakoimista ja mahdollistaisi erityistoimien kohdentamisen ajoissa niitä tarvitseviin potilaisiin parantaen heidän ennustettaan.

Tutkimuksen toinen tavoite on määrittää, onko hoitotuloksissa eroa potilailla, joita on hoidettu aikaisemman hoitoprotokollan mukaisesti 80 mmol/l natriumliuoksella verrattuna potilaisiin, joita on uuden protokollan mukaisesti hoidettu 120 mmol/l natriumliuoksella.

## 3 Tutkimusaineisto ja -menetelmät

Kysymyksessä on asiakirjatutkimus, johon kerättiin retrospektiivisesti tiedot 1.1.2013 ja 1.7.2017 välisenä aikana HUS lastenklinikan teho-osastolla diabeettisen ketoasidoosin (DKA) johdosta hoidetuista alle 16-vuotiaista lapsista (ICD-10: E10.01, E10.1, E10.5, E10.6, E10.7, E10.9). Potilaiden tiedot poimittiin käsin tutkittava kerrallaan Uranus-tietojärjestelmästä ja laboratoriotietokannoista ennakolta sovittujen käytänteiden mukaan.

Jokaisesta potilaasta taulukoitiin hoidon alkuvaiheessa elimistön happo-emästasetta osoittavat bikarbonaatti (aB-HCO<sub>3</sub>), hydroksibutyaatti (aB-OHBut), emäsylijäämä (aB-BE) ja valtimoveren



pH (aB-pH). Lisäksi taulukoitiin tajunnantaso osoittavat Glasgow'n kooma-asteikon pisteet (GCS) sekä verestä sokeri (P-Gluk), osmolaliteetti (S-Osm), hemoglobiini (Hb), hematokriitti (Hkr), arvioitu kuivuma, ikä, aloitettu insuliiniannos ja natrium (P-Na) sekä laskennallinen natrium ( $= [P-Na] + 0,25*[P-Gluk]$ ). Nestehoidon osalta taulukoitiin ennen teho-osastolle siirtymistä saadut nesteet painokiloa kohden. Lisäksi laskettiin sairaalassa ensimmäisten 12 tunnin aikana kullekin potilaalle annetut nesteet ja näistä muodostettiin oma muuttujansa suhteuttamalla saatu nestemäärä potilaan painoon.

Jokaisesta potilaasta taulukoitiin sairaalassaoloajalta tunneittain alkuvaiheessa mitattujen muuttujien lisäksi nesteytys painokiloa kohden sekä virtsan natrium (U-Na) ja virtsan kalium (U-K). Fysiologisista mittausarvoista taulukoitiin keskiverenpaine (MAP), syke sekä hengitystaajuus (HF).

Päätetapahtumien riippuvuutta mitatuista muuttujista analysoitiin käyttämällä yleistettyä logistista mallia. Tätä varten potilaat ryhmiteltiin teho-osastolla vietetyn ajan, aivoödeeman kehittymisen ja käytetyn ylläpitonesteliuoksen perusteella binomiaalisiin vertailuryhmiin. Aikakriteerin perusteella saatiin kolme ryhmää siten, että pisimpään teho-osastolla olleet määritettiin tilanteeltaan vakavimmiksi ja lyhimpään olleet lievimmiksi. Loput potilaista sijoitettiin keskivaikeiden ryhmään. Vaikeimmassa tilanteessa olleita verrattiin muihin potilaisiin sekä lievimmässä tilanteessa olleisiin. Muiksi vertailupareiksi saatiin aivoödeemaan sairastuneet ja muut sekä isotonisella ylläpitonesteellä hoidetut, joita verrattiin hypotonisella ylläpitonesteellä hoidettuihin. Tilastoanalyysin tuloksena saatiin teho-osastolle tulovaiheessa mitatuista muuttujista kerroinsuhteet (OR), jotka vertailuparista riippuen ilmaisevat, kuinka muuttujat korreloivat teho-osastolla vietettyyn aikaan, aivoödeeman kehittymiseen tai nestehoitoon isotonisella suolaliuksella. Tilastoajat tehtiin R-tilasto-ohjelmalla. Tulovaiheen muuttujista taulukoitiin lisäksi keskiarvot edellä mainituille ryhmille sekä tytöille ja pojille erikseen.

Muutokset hoitojakson aikana ensimmäisten kahden vuorokauden ajalta tunneittain mitatuissa muuttujissa visualisoitiin sovittamalla potilaskohtaiset käyrät jokaiselle muuttujalle laadittuun aika/muuttuja-koordinaatistoon, jossa x-akselilla on ajanhetki tunneittain teho-osastolle saapumisesta ja y-akselilla muuttujan saama arvo kyseisellä ajanhetkellä. Ryhmät värikoodattiin omilla väreillään. Fysiologiset parametrit (syke, verenpaine, hengitysfrekvenssi) ovat korostetun riippuvaisia iästä, joka huomioitiin merkitsemällä alle 5-vuotiaista mitatut arvot kyseisten muuttujien osalta omalla värillään.

## 4 Tulokset

Tarkastelujaksolla DKA:n johdosta hoidettuja lapsia oli 58 kappaletta. Heidän joukostaan poistettiin ne, joilla tyypin 1 diabetes oli diagnosoitu aikaisemmin sekä ne, joilla oli diabetekselle altistava geenivirhe tai geneettinen syndrooma. Poistojen jälkeen jäljelle jäi 46 lasta, joiden DKA oli seurausta vasta puhjenneesta T1-diabeteksestä. Yksi potilaista menehtyi hoitojakson aikana aivoödeemaan. Kolmelle potilaista asennettiin kallonsisäistä painetta mittaava ICP (intracranial pressure) -mittari. Potilaista poikia oli 22 ja tyttöjä 24.

Tehohoidon kesto vaihteli ollen lyhimmillään 12 tuntia ja pisimmillään 184 tuntia, mediaani 32,9 tuntia. Teho-osastolle saapuneet poistuivat virka-aikana, yleensä kello 11:30-15 (37 potilasta 46:sta). Vaikeimmassa tilanteessa oleviksi arvioitiin potilaat, jotka olivat teho-osastolla saapumispäiväänsä seuraavaa päivää pidempään, käytännössä vähintään 40 tuntia. Tällaisia potilaita aineistossa oli 11. "Selvästi" lieviä tapauksia olivat toisaalta ne, jotka saapuivat osastolle illalla tai aamuyöllä (kello 19-03 välillä) ja poistuivat seuraavana päivänä, viettäen osastolla alle 20 tuntia. Tällaisia potilaita aineistossa oli myös 11. Jäljelle jäävät 24 potilasta sijoitettiin keskivaikeiden ryhmään.

Taulukko 1: Demografiataulukko

	Aika teho- osastolla (keskiarvo)	Aika teho- osastolla (mediaani)	Vaikeat (lkm)	Lievät (lkm)	Keskiv. (lkm)	Ikä (ka)	Ikä (med)	Poikia	Tyttyjä	Yhteensä
Tytöt	27,21	24	5	5	14	7,99	9,46			24
Pojat	39,14	26	6	6	10	8,92	10			22
CEDKA	92,25	68	4			11,69	12,13	2	2	4
Vaikeat	66	53				8,5	10,67	6	5	11
Keskiv.	26	25				9,48	10,13	10	14	24
Lievät	14,91	15				6,08	6,58	6	5	11
Isotoninen	32,38	23,5	2	3	3	6,13	4,54	5	3	8
Hypotoninen	33,03	25	9	8	21	8,92	10	17	21	38

CEDKA = aivoödeemaan sairastuneet, Isotoninen = isotonisella ylläpitoonesteellä hoidetut, Hypotoninen = hypotonisella ylläpitoonesteellä hoidetut

Tilastanalyysin perusteella teho-osastohoidon kestoa ennakoivat tilastollisesti merkitsevästi tulovaiheen parametreista verensokeri (OR 1,06), veren osmolaliteetti (OR 1,03) sekä tajunnantaso ilmaisevat GCS-pisteet (OR 0,71), kun verrattiin teho-osastolla pisimpään hoidettuja muihin potilaisiin. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin p-arvoa 0,05 tai alle. Kerroinsuhteet 10

yksikön muutosta kohden olivat verensokerille 1,85 ja osmolaliteetille 1,36. Verrattaessa teho-osastolla lyhyimmän aikaa hoidettuja pisimpään hoidettuihin, merkitseviksi osoittautuivat GCS-pisteet (OR 0,48), valtimoveren pH (OR 0,65, laskettuna 0,1:n yksikön muutosta kohden), arvioitu kuivuma (OR 2,03) sekä aloitettu insuliiniannos (OR 1,07, laskettuna 0,1:n yksikön muutosta kohden).

*Taulukko 2: Kerroinsuhteet aikakriteerin perusteella*

	Vaikeat vrt. muut (OR)	p	Luottamusväli	Vaikeat vrt. lievät (OR)	p	Luottamusväli
Gluk	1,06	0,02	1,016-1,129	1,06	0,09	1,002-1,152
Gluk 10yks	1,85	0,02	1,172-3,365	1,78	0,09	1,020-4,116
Osm	1,03	0,02	1,007-1,063	1,04	0,08	1,004-1,094
Osm 10yks	1,36	0,02	1,072-1,842	1,44	0,08	1,041-2,456
GCS	0,71	0,01	0,545-0,902	0,48	0,04	0,187-0,800
pH	0,01	0,17	1,757e-05-4,598	0,00	0,02	e-15-4,4e-3
pH 0,1yks	0,65	0,17	0,335-1,165	0,25	0,02	0,032-0,581
Nesteet12h	1,01	0,38	0,992-1,022	1,02	0,15	0,997-1,047
insuliini	1,89	0,73	0,064-97,695	677,22	0,05	2,58-2,09e6
insuliini 0,1U	1,07	0,73	0,760-1,581	1,98	0,05	1,099-4,285
laskNa	1,06	0,16	0,979-1,156	1,07	0,18	0,977-1,210
kuivuma	1,32	0,25	0,835-2,180	2,03	0,05	1,091-4,747
HCO3	0,87	0,17	0,683-1,039	0,74	0,06	0,495-0,952
Kalium	1,89	0,21	0,740-5,526	1,81	0,25	0,702-5,762
Alkunesteytys	1,01	0,85	0,939-1,071	1,02	0,66	0,938-1,113
OHBut	0,93	0,70	0,628-1,295	1,08	0,79	0,618-1,921
Ikä	1,00	0,96	0,877-1,155	1,10	0,28	0,931-1,317
Hb	0,99	0,74	0,949-1,039	1,00	0,95	0,951-1,056
Hkr	1,03	0,75	0,875-1,205	1,09	0,36	0,916-1,332

BE	0,92	0,30	0,767-1,068	0,73	0,06	0,494-0,957
Na	1,01	0,81	0,919-1,111	1,03	0,56	0,928-1,164

Glukoosin ja osmolaliteetin osalta kerroinsuhde on laskettu myös kymmenen yksikön muutosta kohden. pH:n ja insuliinin osalta kerroinsuhteet on laskettu myös 0,1:n yksikön muutosta kohden.

Neljällä potilaalla oli vaikea, oireinen aivoödeema, ja yksi heistä menehtyi. Tilastanalyysin perusteella aivoödeemaan sairastumista ennakoivat veren osmolaliteetti (OR 1,03) ja GCS-pisteet (OR 0,73) sekä hematokriitti (OR 1,31). Hemoglobiinin (OR 1,15) p-arvo on 0,06 eli tarkkaan ottaen ei tilastollisesti merkitsevä, mutta luottamusväli on kokonaisuudessaan yli 1 (1,03-1,40).

Taulukko 3: Kerroinsuhteet aivoödeeman kehittymisen perusteella

	Aivoödeema vrt. muut	p	Luottamusväli
Gluk	1,05	0,10	0,989-1,110
Gluk10	1,58	0,10	0,895-2,839
Osm	1,03	0,05	1,000-1,060
Osm10	1,30	0,05	1-1,791
GCS	0,73	0,05	0,500-0,998
pH	0,19	0,70	1,225e-5- 7,553e2
pH0,1	0,85	0,70	0,323-1,940
Nesteet12h	0,99	0,59	0,966-1,016
insuliini	10,04	0,48	0,045-18677
insuliini0,1	1,26	0,48	0,733-2,674
laskNa	1,06	0,31	0,940-1,186
kuivuma	1,66	0,17	0,833-3,758
HCO3	0,86	0,35	0,592-1,123
Kalium	1,17	0,83	0,311-5,145
Alkunesteytys	0,96	0,51	0,831-1,062
OHBut	0,87	0,64	0,432-1,413
Ikä	1,20	0,21	0,946-1,725
Hb	1,15	0,06	1,027-1,399
Hkr	1,31	0,04	1,028-1,773

BE	0,97	0,82	0,751-1,199
Na	1,02	0,82	0,878-1,166

Ylläpitoon Na-pitoisuus vaihdettiin hypotonisesta (80mmol/l) isotoniseksi (120 mmol/l) lokakuussa 2016. Isotonisella ylläpitoon hoidettuja aineistossa on kahdeksan ja hypotonisella hoidettuja 38. Isotonisella ylläpitoon hoidetut saivat vähemmän nesteitä ennen teho-osastolle siirtymistä (OR 0,84) ja ensimmäisten 12 tunnin aikana teho-osastolla (OR 0,97). Isotonisella ylläpitoon hoidettujen emäsyylimäärä oli korkeampi (OR 1,21) teho-osastolle saapuessa. Alkuvaiheen pH (OR 1,91) ei ole p-arvon osalta tilastollisesti merkitsevä (p 0,06), mutta luottamusväli on kokonaisuudessaan yli 1 (1,009-4,1). Isotonisessa ryhmässä potilaat saivat enemmän insuliinia (OR 0,66, laskettuna 0,1:n yksikön muutosta kohden). Tehohoitojakson keston mediaani isotonisella ryhmällä oli 23,5 tuntia ja hypotonisella 25 tuntia. Vastaavat keskiarvot olivat 32,4 tuntia ja 33,0 tuntia. Isotonisella ylläpitoon hoidettujen ikäkeskiarvo oli 6,1 vuotta ja hypotonisella hoidettujen 8,9 vuotta.

*Taulukko 4: Kerroinsuhteet ylläpitoon perusteella*

	Isotoninen vrt. hypotoninen	p	Luottamusväli
Gluk	1,01	0,83	0,951-1,053
Gluk 10yks	1,05	0,83	0,605-1,676
Osm	1,00	0,75	0,976-1,026
Osm 10yks	1,04	0,75	0,784-1,293
GCS	1,30	0,22	0,929-2,294
pH	644,19	0,06	1,094-1,358e6
pH 0,1yks	1,91	0,06	1,009-4,105
Nesteet12h	0,97	0,02	0,943-0,993
insuliini	0,02	0,04	0,0002-0,626
insuliini 0,1U	0,66	0,04	0,427-0,954
laskNa	1,00	0,95	0,909-1,095
kuivuma	0,83	0,48	0,482-1,382
HCO3	1,16	0,09	0,980-1,382
Kalium	0,64	0,37	0,223-1,733

Alku-nesteytys	0,84	0,02	0,717-0,957
OHBut	1,13	0,49	0,776-1,593
Ikä	0,90	0,17	0,760-1,043
Hb	0,98	0,43	0,931-1,031
Hkr	0,88	0,18	0,711-1,054
BE	1,21	0,03	1,034-1,475
Na	1,00	0,97	0,894-1,108

Taulukko 5: ryhmäkohtaiset keskiarvot tulovaiheen muuttujista

Ryhmä	Teho-osastohoidon kesto (h)	Ikä (v)	Arvioitu kuivuma (%)	Alkunesteytys/tulopaino (ml/kg)	Nesteet 12h / tulopaino (ml)	GCS	P-Na (mmol/l)
CEDKA	92,25	11,69	9,25	20,99	102,39	10,00	137,50
Vaikeat	55,67	7,74	8,63	24,00	132,02	10,07	137,80
Hypotoninen	33,03	8,92	8,29	25,92	121,55	12,68	136,74
Pojat	39,14	8,92	7,95	22,52	105,90	12,86	136,00
Tytöt	27,21	7,99	8,46	25,91	121,62	13,00	137,38
Isotoninen	32,38	6,13	7,88	16,51	78,73	14,13	136,63
Keskivaikeat	25,75	10,24	8,45	25,27	112,99	14,20	136,75
Lievät	14,91	6,08	7,23	22,89	91,68	14,55	135,18
Kaikki	32,90	8,40	8,20	24,30	114,10	12,93	136,72
Ryhmä	U-Na (mmol/l)	Laskennallinen Na	P-K (mmol/l)	U-K (mmol/l)	P-osm (mosm/kg)	P-Gluk (mmol/l)	Hb (g/l)
CEDKA	46,50	149,98	4,53	25,00	366,50	49,90	162,75
Vaikeat	50,93	148,62	4,61	27,93	351,00	43,29	144,20
Hypotoninen	51,34	145,83	4,49	28,32	331,21	36,39	147,68
Pojat	50,64	145,04	4,30	26,45	328,68	36,15	148,00
Tytöt	48,58	146,63	4,58	30,83	334,79	37,03	145,83
Isotoninen	41,13	146,04	4,23	30,75	335,00	37,65	143,00
Keskivaikeat	52,40	145,19	4,44	26,85	323,40	33,76	149,85
Lievät	42,55	143,35	4,24	33,27	321,18	32,68	145,09
Kaikki	49,57	145,87	4,45	28,74	331,87	36,61	146,87
Ryhmä	Hkr (%)	aB-pH	Insuliini/kilo /12h (U)	OHBut (mmol/l)	B-pCO2 (kPa)	HCO3 (mmol/l)	B-BE (mmol/l)
CEDKA	47,25	6,98	1,13	5,15	2,35	7,23	-24,43
Vaikeat	42,67	6,94	1,11	5,14	2,18	6,99	-24,82
Hypotoninen	43,03	6,99	1,09	5,52	2,46	8,61	-24,70
Pojat	42,45	7,03	1,01	5,76	2,16	8,79	-23,74
Tytöt	42,79	6,98	1,10	5,48	2,81	9,45	-24,00

Isotoninen	40,75	7,08	0,91	6,08	2,51	11,63	-20,20
Keskivaikeat	43,50	7,00	1,11	6,18	2,33	9,13	-24,78
Lievät	41,00	7,11	0,89	5,24	2,99	12,07	-21,15
Kaikki	42,63	7,01	1,06	5,61	2,47	9,13	-23,88

## 5 Pohdinta

Aikakriteerin perusteella riskiryhmään kuulumista ennakoivat odotetusti verensokeri, osmolaliteetti ja GCS-pisteet. Jokseenkin yllättävää oli, etteivät elimistön happamuudesta kertovat pH, hydroksibutyyraatti saati bikarbonaatti olleet tilastollisesti merkitseviä. Ennustearvoa ei myöskään ollut elimistön kuivuudesta kertovilla hemoglobiinilla, hematokriitilla ja arvioidulla kuivumalla.

Odottamattomat löydökset kuvastanevat osaltaan aikakriteerin ongelmallisuutta päätemuuttujana. Alkuperäinen tarkoitus oli arvioida kliinisen tilanteen vaikeutta suoraan teho-osastolla vietetyn tuntimäärän perusteella. Tämä ei kuitenkaan osoittautunut järkeväksi, sillä potilaan hoitojakson pituus teho-osastolla ei määräydy yksin lääketieteellisin perustein. Hoidon kestoon vaikuttavat henkilökunnan työajat, vastaanottavan yksikön paikkatilanne sekä muut hoidon kannalta epäolennaiset seikat. Teho-osastolta poistutaan virka-aikana, yleensä iltapäivällä. Ryhmittelemällä potilaat vaikeusasteisiin sen perusteella, jatkuuko heidän hoitonsa teho-osastolla tulopäivää seuraavaa iltapäivää pidemmälle, rajattiin tarkastelu käytännössä tulopäivää seuraavan päivän kotiutusikkunaan, jolloin arvioitiin edellyttäväkö potilaan tilanne tehohoidon jatkamista seuraavan päivän kotiutusikkunaan vai ei.

Aikakriteeriä luotettavampi riskiryhmään kuulumisen indikaattori on itsestäänselvästi oireisen aivoödeeman kehittyminen. Aivoödeemaan sairastuneiksi laskettiin aivoödeemaan menehtyneen potilaan lisäksi ne kolme potilasta, joille asennettiin kallonpainemittari. Aivoödeemapotilaita oli ainoastaan neljä, mikä rajoittaa analyysin tilastollista voimaa. Aivoödeeman kehittymistä ennakoivat plasman osmolaliteetti ja tajunnantasosta kertovat GCS-pisteet, jotka olivat myös aikakriteerin perusteella tilastollisesti merkitseviä. Verensokeri ei ollut tilastollisesti merkitsevä, toisin kuin aikakriteerin perusteella. Korkea hematokriitti ennusti aivoödeeman kehittymistä, viestien kuivuman merkityksestä vaikean tilanteen taustatekijänä. Huomionarvoista on, että

kliininen kuivuman arvio erotteli aikakriteerin perusteella lievimmät tapaukset vaikeimmista, mutta ei luotettavasti ennakoanut vaikean tilanteen kehittymistä koko potilasmassasta.

Menehtyneen potilaan laboratorioarvot eivät poikenneet muista eikä tulovaiheenkaan GCS-pisteytyksen perusteella olisi voinut ennustaa voinnin huononemista tai aivoödeemaa. Potilaan saaman alkunesteytyksen määrä oli keskiarvoa suurempi koko aineiston vaihteluvälissä. Aineistossa on seitsemän potilasta, jotka saivat alkunesteytystä vieläkin enemmän ja heidän joukossaan on sekä lieviä että vaikeita tapauksia. Alkunesteytyksen määrä ei tilastanalyysissä ennustanut vaikeaa tilannetta. Aivoödeemaa hoidettiin mm. infusoimalla potilaaseen hypertonista Na-liuosta.

Isotonisella ylläpitoonesteellä hoidetut saivat keskimäärin vähemmän alkunesteytystä ja nesteytys ensimmäisten 12 tunnin hoidon aikana oli myös jonkin verran vähäisempi. Emäsyylimäärä oli toisaalta suurempi alkuvaiheessa eli potilaat olivat teho-osastolle tullessa tämän parametrin mukaan vähemmän happamia. Valtimoveren pH oli myös teho-osastolle saapuessa korkeampi, vaikkakaan se ei ollut tilastollisesti merkittävä ( $p=0,06$ ), joten tulosta voidaan pitää melko luotettavana. On tuskin perusteltua ajatella, että alkuvaiheen vähäisempi nesteytys olisi ilmentynyt elimistön vähäisempänä happamuutena, joten taustalla on pienestä otoskoosta johtuva melko suuri satunnaisvaihtelu ryhmien välillä.

Merkittävin ongelma erivahvuisilla suolaliuksilla hoidettujen hoitotuloksia arvioitaessa on pieni otoskoko. Isotonisella ylläpitoonesteellä hoidettuja oli vain kahdeksan, jonka johdosta regressioanalyysiä ryhmien sisällä ei katsottu tarkoituksenmukaiseksi. Ylläpitoonesteen vahvuuden lisäksi muitakin eroja nestehoitoryhmien välillä oli. Isotonisessa ryhmässä potilaat olivat lähes kolme vuotta nuorempia ja poikia oli suhteessa enemmän. Isotonisessa ryhmässä potilaat olivat aikakriteerin perusteella varsin tasaisesti jakautuneet eri vaikeusasteisiin, kun hypotonisessa ryhmässä selvästi suurin osa kuului keskivaikeiden ryhmään. Teho-osastolla vietetty aika oli ryhmien välillä kuitenkin lähes sama.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että isotonisella ylläpitoonesteellä hoidettuja nesteytettiin hieman vähemmän hoitojakson alussa ja ensimmäisten 12 tunnin aikana. He olivat toisaalta myös vähemmän happamia osastolle tullessaan. Hoitotulokset ryhmien välillä vaikuttivat jokseenkin yhteneviltä, mutta luotettavasti ei hoitotuloksia pystytä tämän tutkimuksen perusteella arvioimaan.



## Tulosten luotettavuus

Potilaista potilastietojärjestelmään merkityissä tiedoissa oli lukuisia puutteita. Alkuperäisen suunnitelman mukaisesti tarkoitus oli määrittää jokaisen potilaan painon muutos hoitojakson aikana todellisen kuivuman selvittämiseksi. Puuttuvien ja epäluotettavien kirjausten vuoksi tehtävä osoittautui mahdottomaksi. Puuttuvien kirjausten johdosta myöskään hoitotasapainon määrittäminen vuoden kuluttua tehohoidosta HbA1c-arvon perusteella ei ollut mahdollista. GCS-pisteet olivat kokonaan merkitsemättä seitsemälle potilaalle. Yksikään näistä potilaista ei kuulunut aikakriteerin perusteella vaikeimpien tapausten joukkoon. Heidän GCS-pisteikseen merkittiin 15. Kaikkia tarkasteltuja muuttujia ei oltu kaikkien potilaiden osalta kirjattu teho-osastolle tulovaiheessa. Näissä tapauksissa tulovaiheen arvoksi merkittiin varhaisin kirjattu arvo.

## Kliininen merkitys

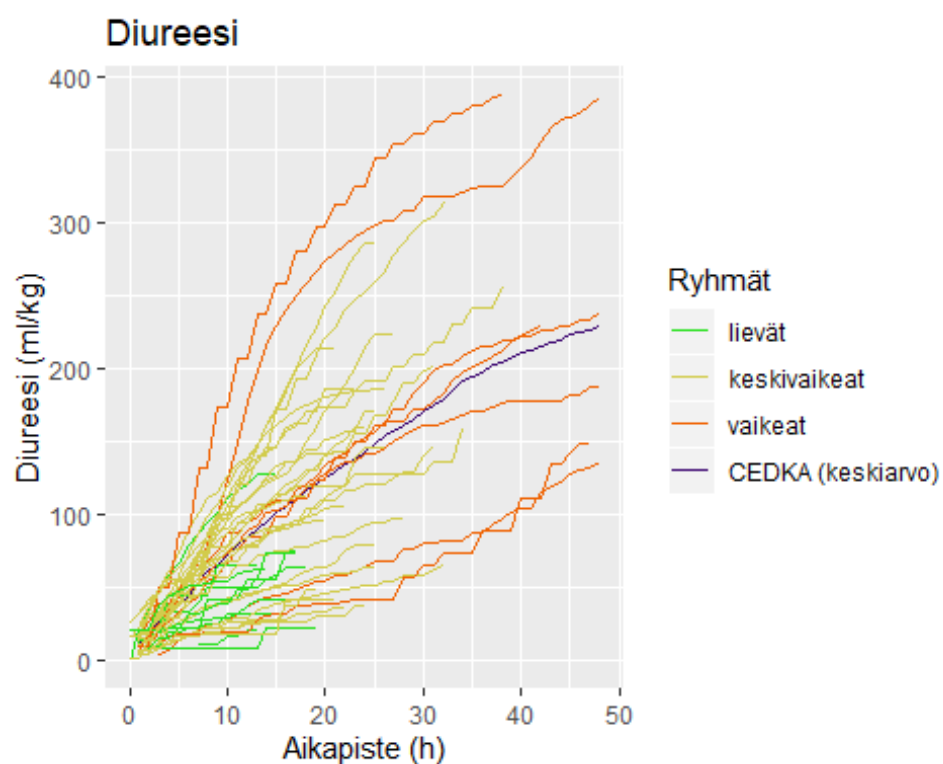
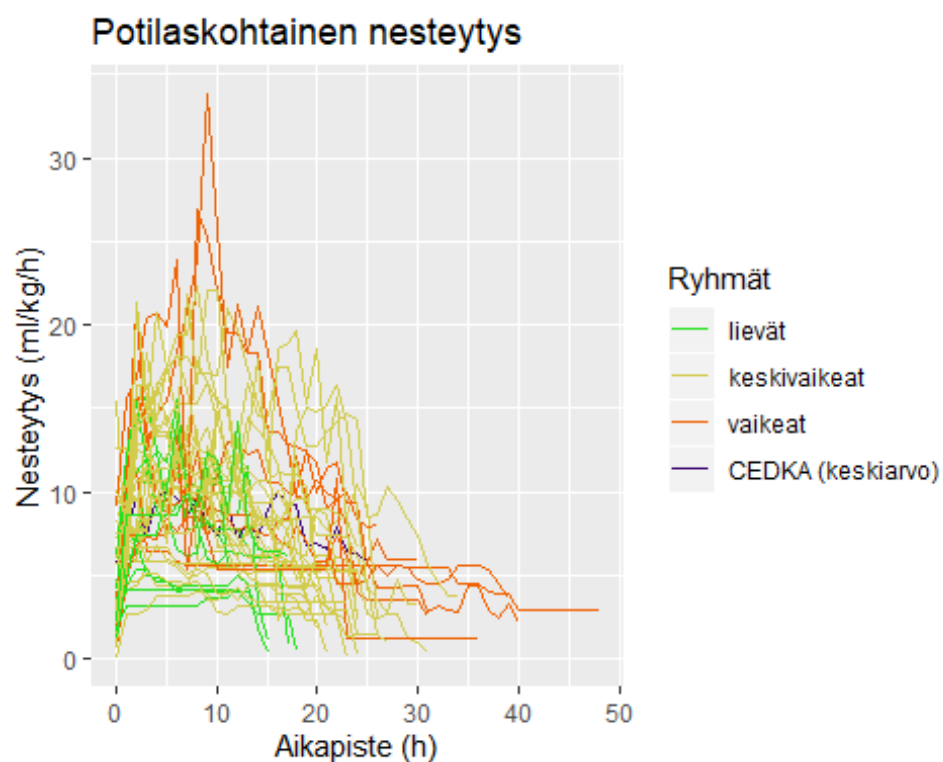
Keskeisiksi vaikean tilanteen ennustekijöiksi diabeettisessa ketoasidoosissa osoittautuivat alentunut tajunnantaso eli laskeneet GCS-pisteet sekä plasman osmolaliteetti ja verensokeri. Näiden merkitys tiedettiin ennalta. Tässä tutkimuksessa valtimoveren pH eli elimistön happo-emästase sekä kliininen kuivuman arvio pystyivät tilastollisesti merkitsevästi erottelemaan ainoastaan aikakriteerin perusteella kaikkein lievimmiksi arvioidut tapaukset vaikeimmista. Tämän perusteella lääkärin ns. kliininen silmä löytää varsin heikosti potilasmassasta kaikkein riskialttein potilaat. Pienen otoskoon sekä muiden tutkimukseen liittyvien epävarmuustekijöiden johdosta tulosten kliiniseen sovellettavuuteen on suhtauduttava varauksella.

## 6 Lähteet

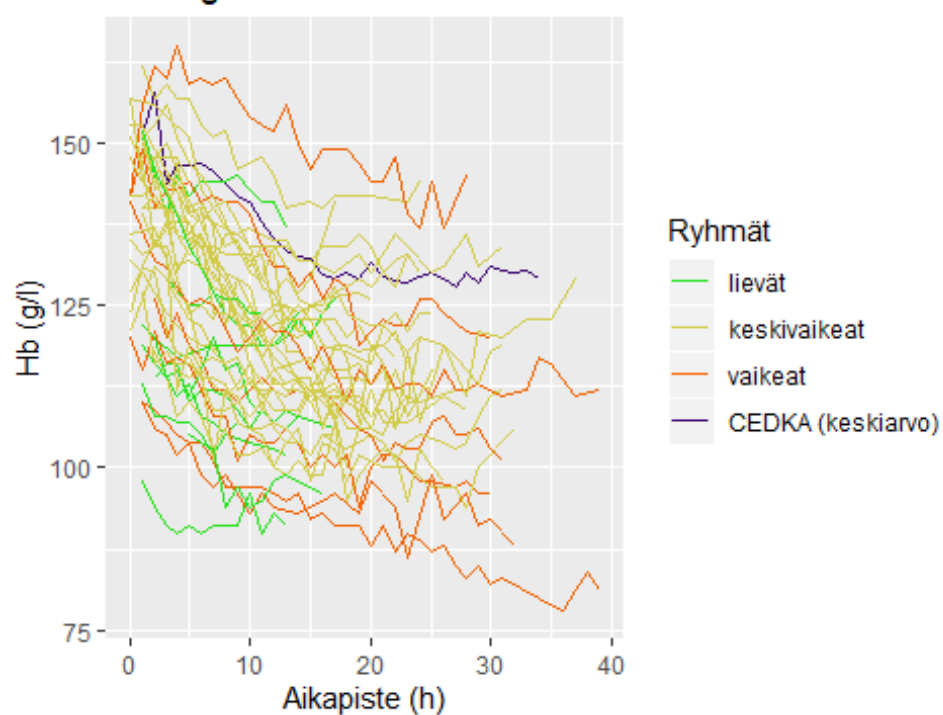
1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. p. 63.
2. Koski S, Diabetesbarometri 2015, Suomen Diabetesliitto ry. ISBN: 978-952-486-174-8.
3. Miettinen P, Lasten Diabetes Toimintakertomus 2015, HUS.
4. Hekkala A, Reunanen A, Koski M, Knip M, Veijola R. Age-Related Differences in the Frequency of Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* Jul 2010, 33 (7) 1500-1502.
5. Usher-Smith, J.A., Thompson, M., Ercole, A. et al. Variation Between Countries in the Frequency of Diabetic Ketoacidosis at First Presentation of Type 1 Diabetes in Children: A Systematic Review. *Diabetologia* (2012) 55: 2878.
6. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
7. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006 Jul 18;175(2):165-70. doi: 10.1503/cmaj.060244. PMID: 16847277; PMCID: PMC1489998.
8. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009; 154:132–34. [PubMed: 19187735]
9. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011; 342:35.
10. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:1506–13.
11. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Dec;1243:103-18. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06340.x. PMID: 22211896.
12. Bach JF, Chatenoud L. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2:a007799. [PubMed: 22355800]
13. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis. Hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature reviews, endocrinology* Vol. 12, April 2016: 222-232.
14. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J et al. A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperosmotic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 154-179.

15. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Kim I et al. Regional Brain Water Content and Distribution During Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr* 180, 170-176. 2016 Oct 13.
16. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008 Vol.9 No. 3.
17. Kamel SK, Halperin ML. Acid-Base Problems in Diabetic Ketoacidosis. *NEJM* 2015; 372: 546-54.
18. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 75-80.
19. Tasker RC, Acerini CL. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatric diabetes* 2014; 15: 261-270.
20. McNab S, Duke T, South M, et al. 140 mmol/l of sodium versus 77 mmol/l of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomized controlled double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 1190-1197.
21. Friedman JF, Beck CE, DeGroot J et al. Comparison of Isotonic and Hypotonic Intravenous Maintenance Fluids, a Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatr.* 2015; 169(5): 445-451.

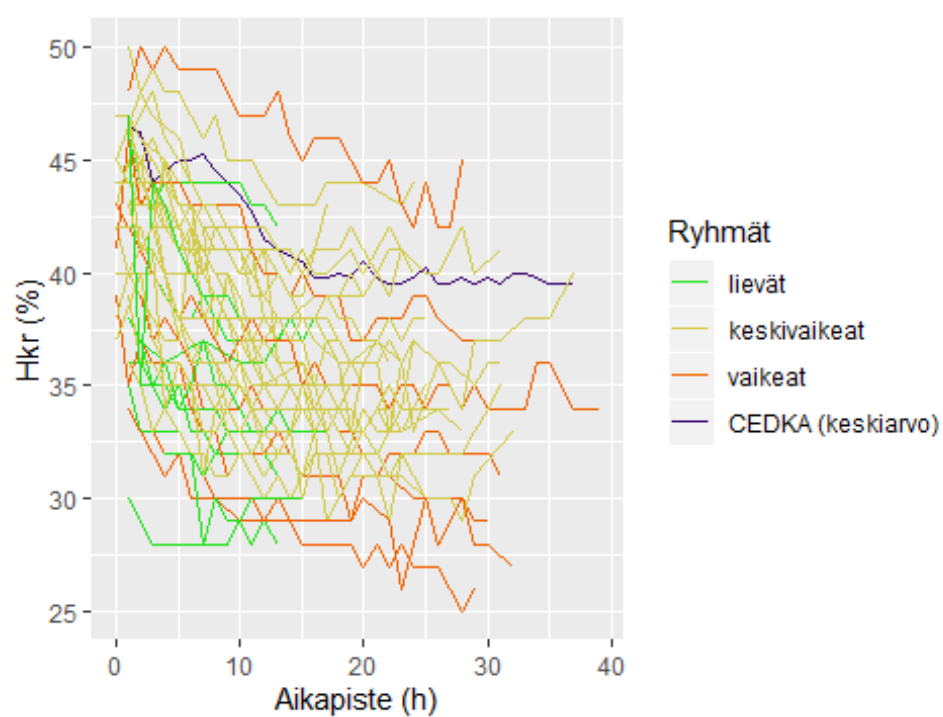
## 7 Kuvaajaliite



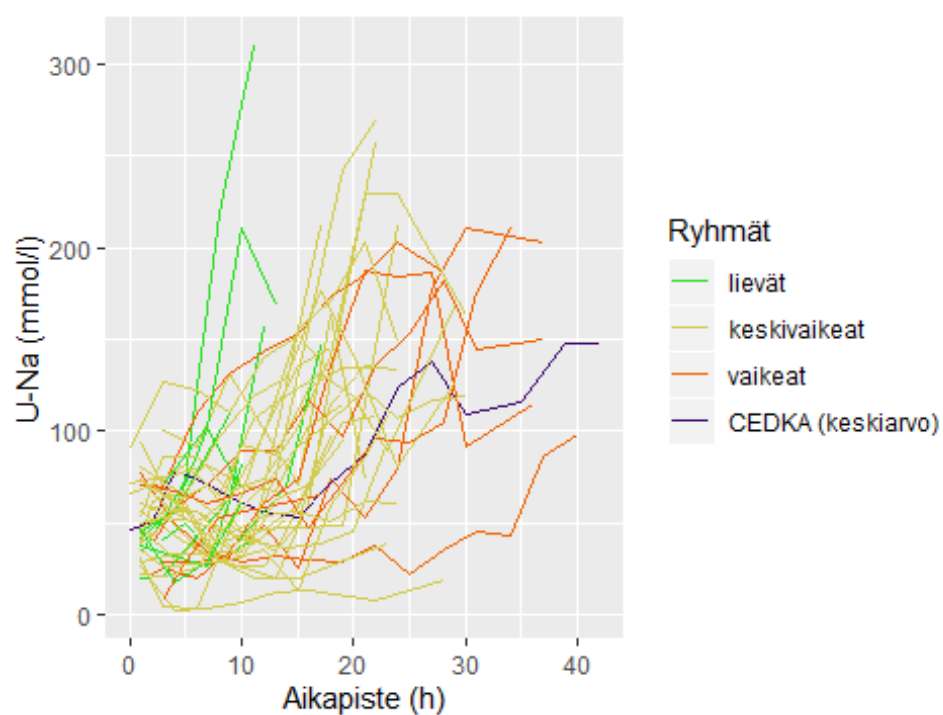
### Hemoglobiini



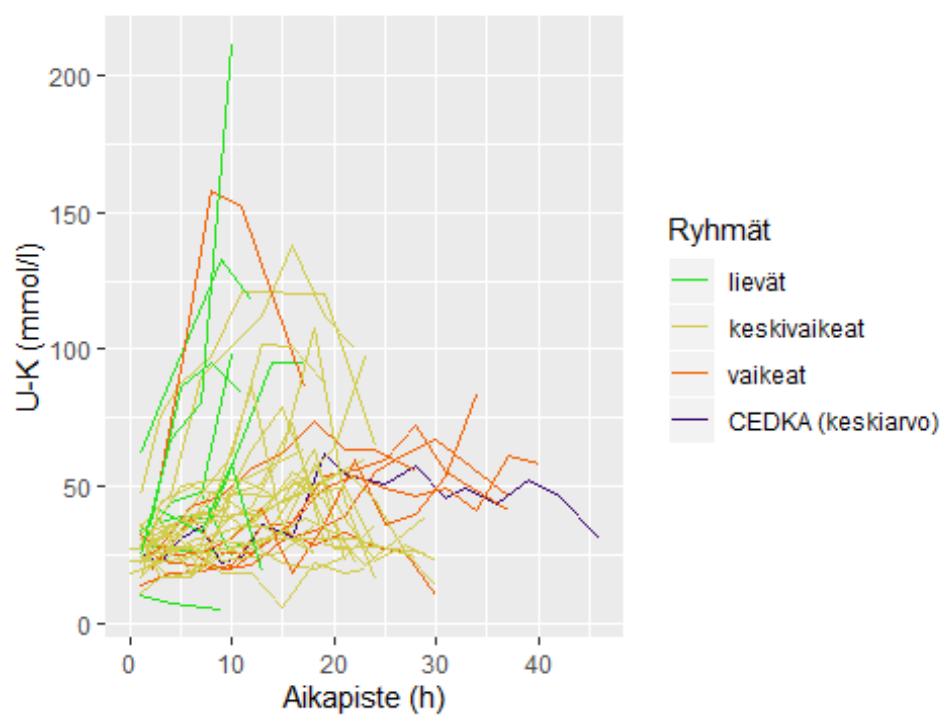
### Hematokriitti



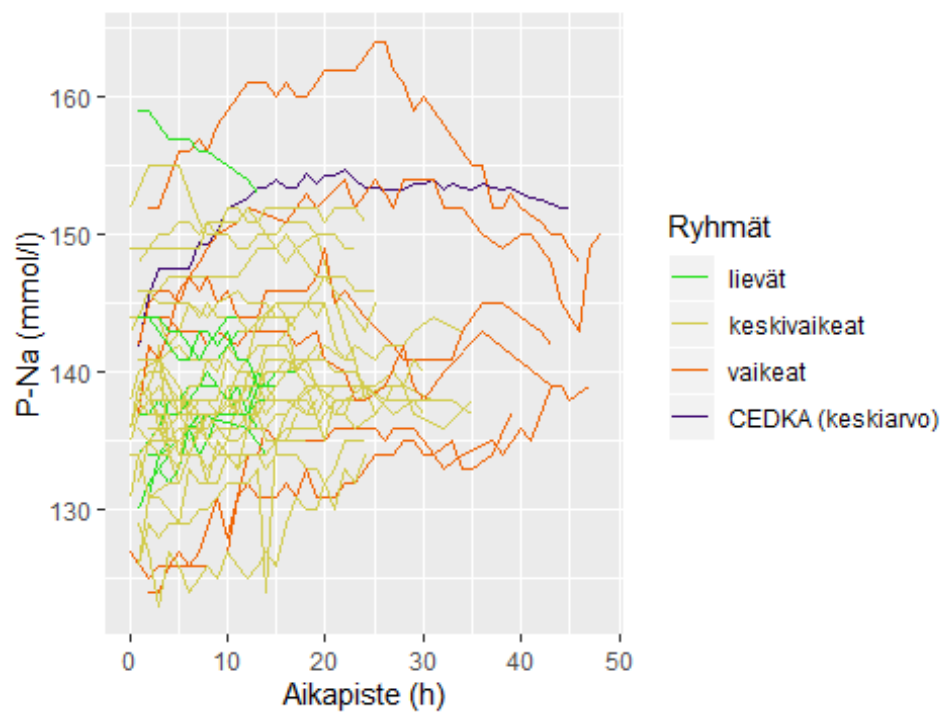
Virtsan natriumkonsentraatio



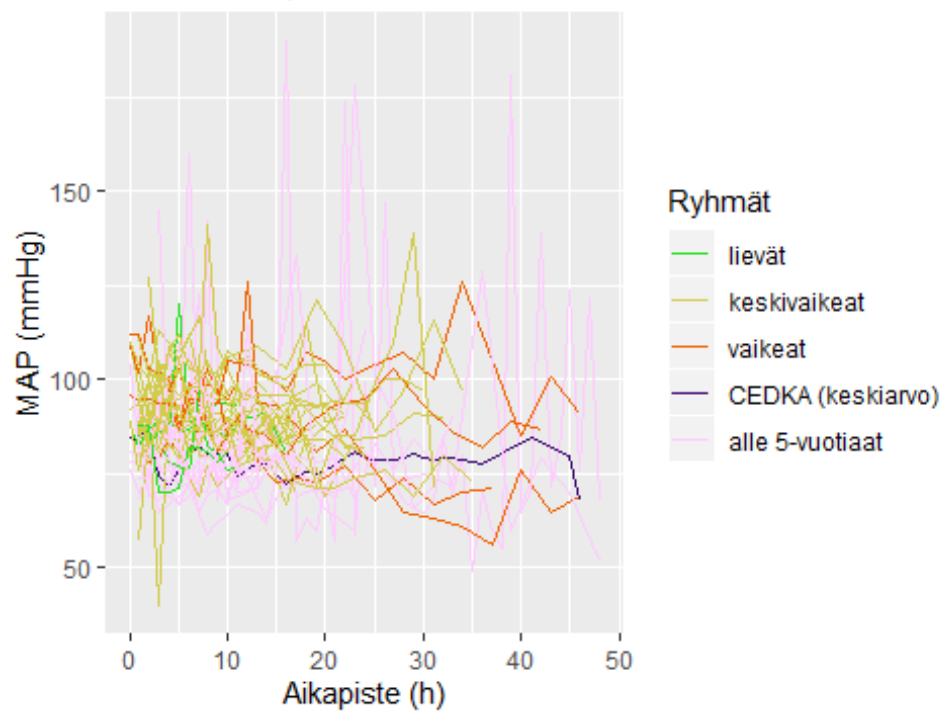
Virtsan kaliumkonsentraatio



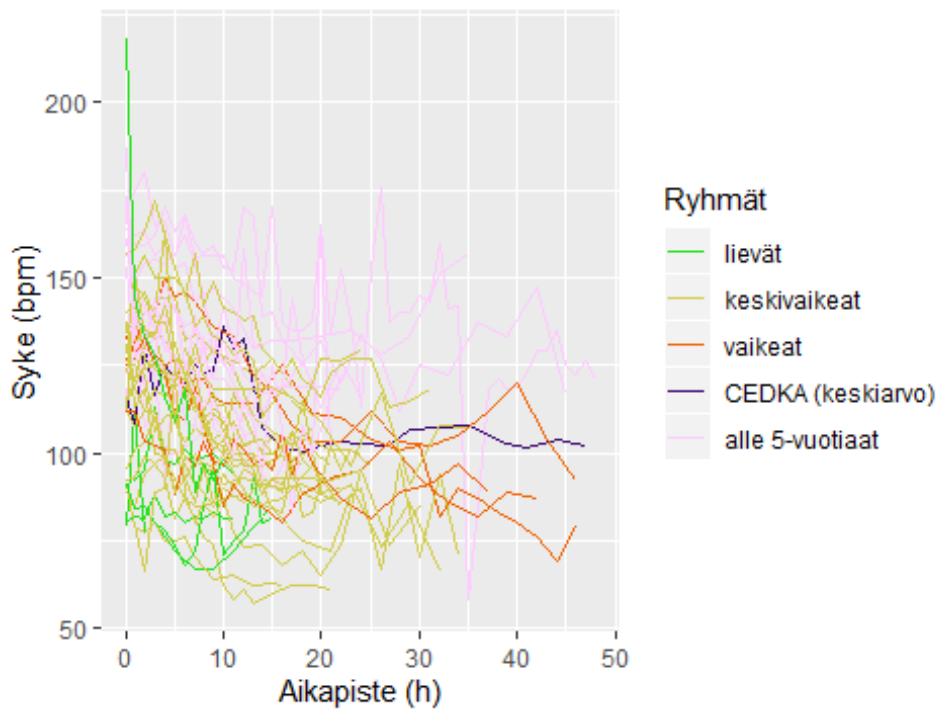
### Plasman natriumkonsentraatio



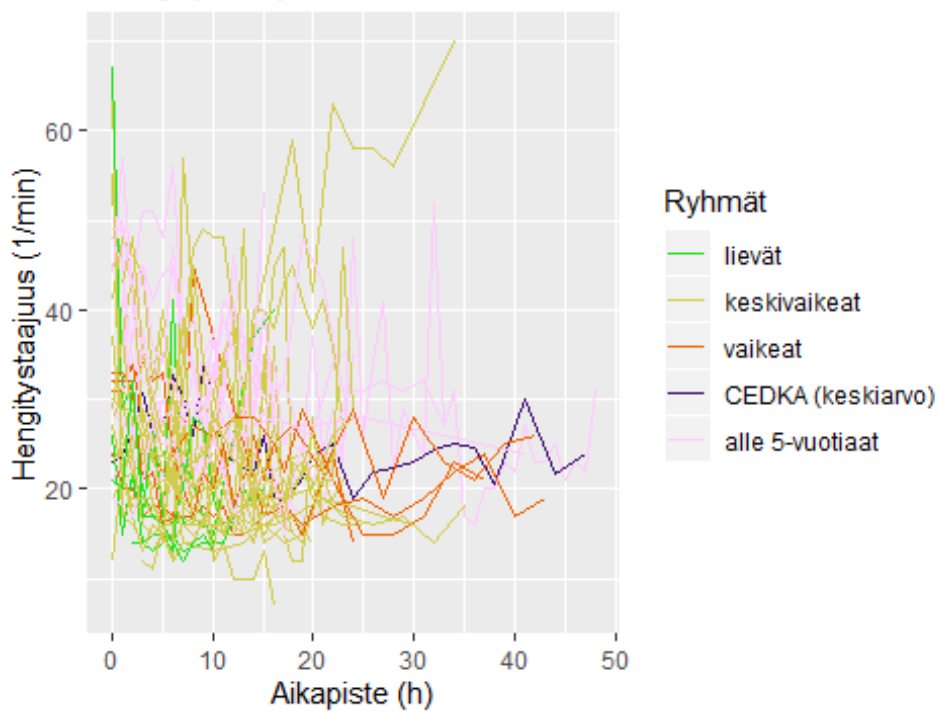
### Keskiverenpaine



### Sydämen syke

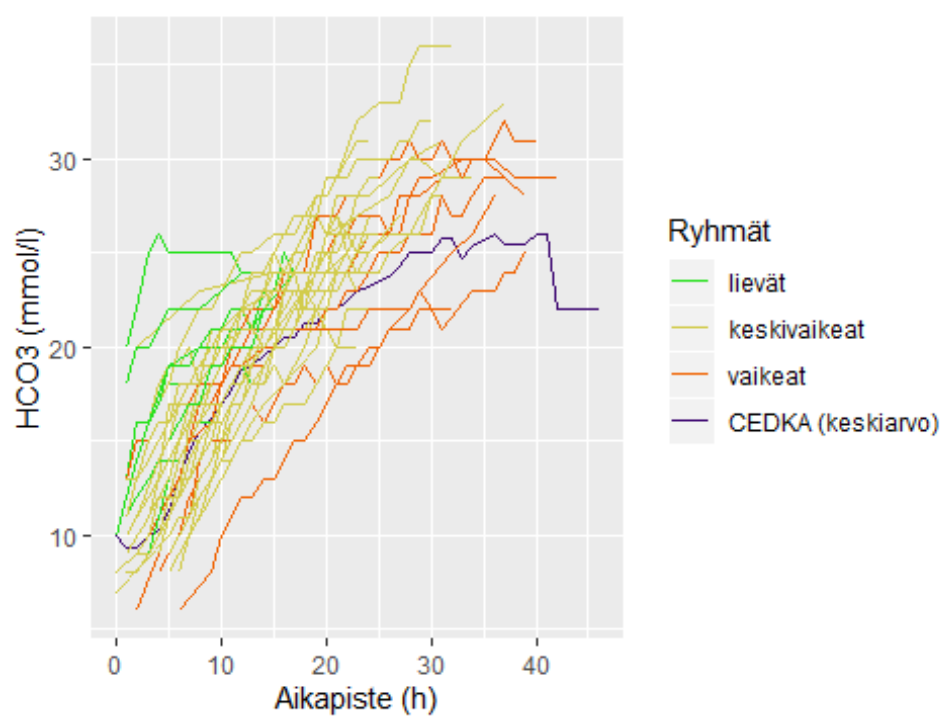


### Hengitystaajuus

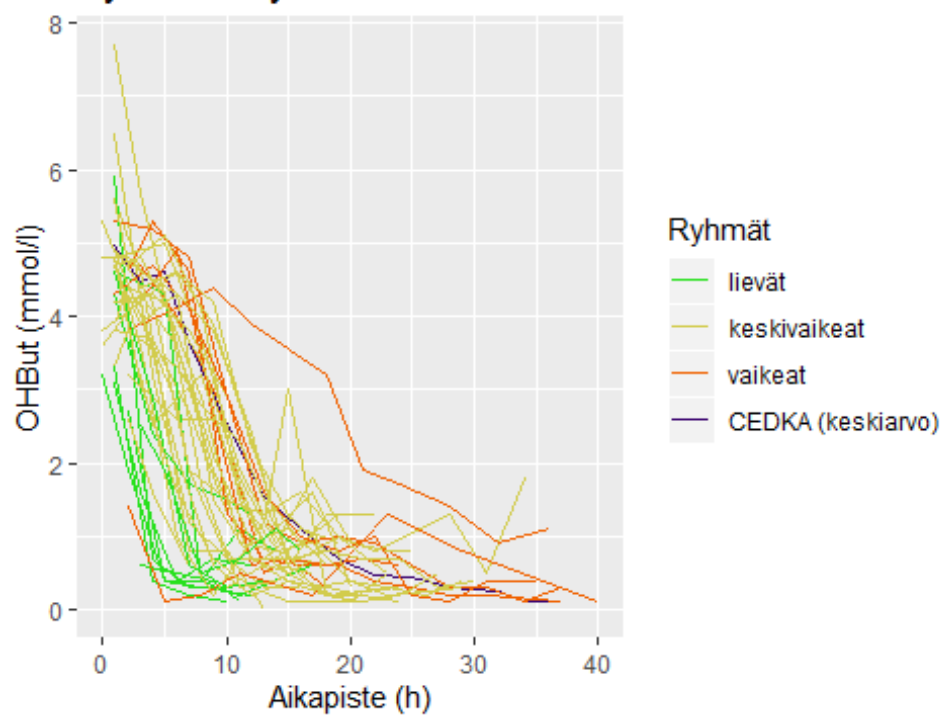


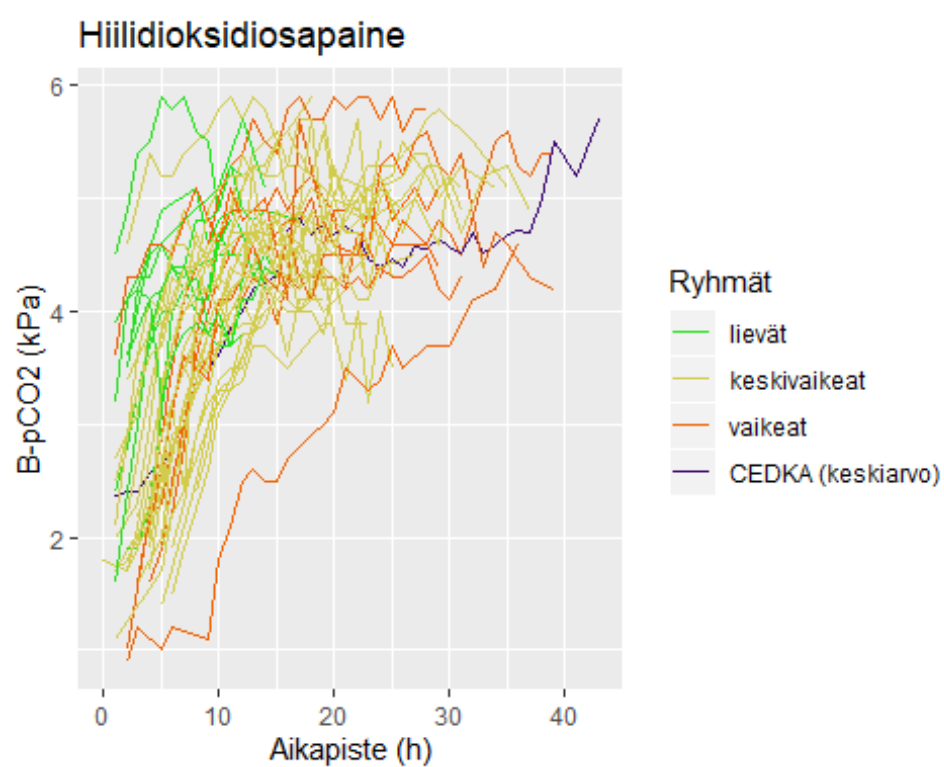
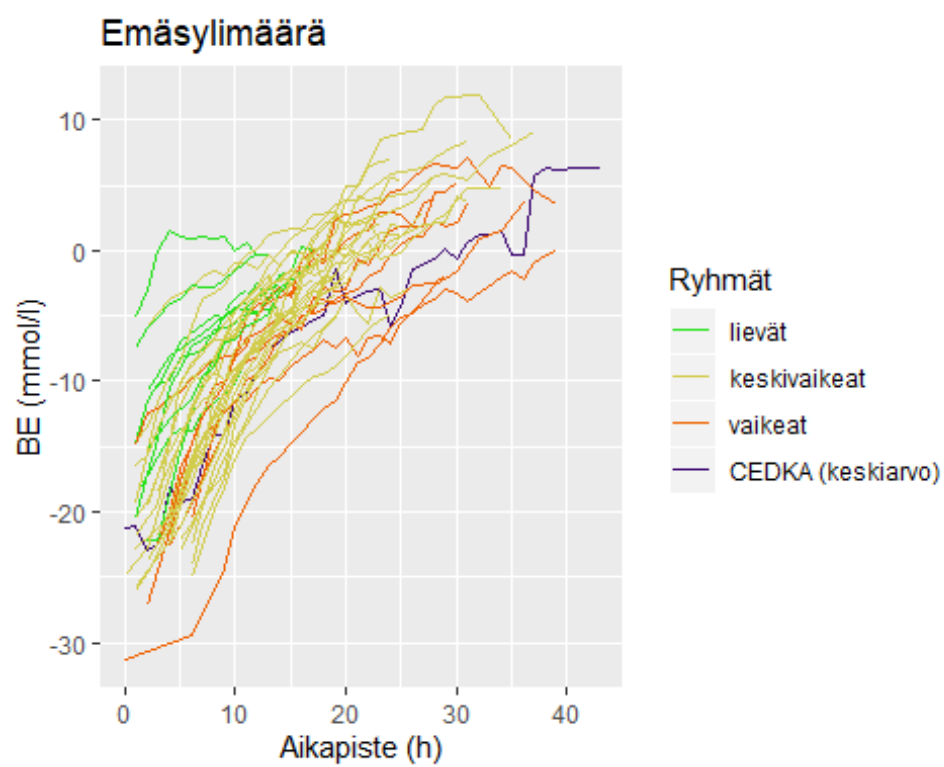


### Bikarbonaatti

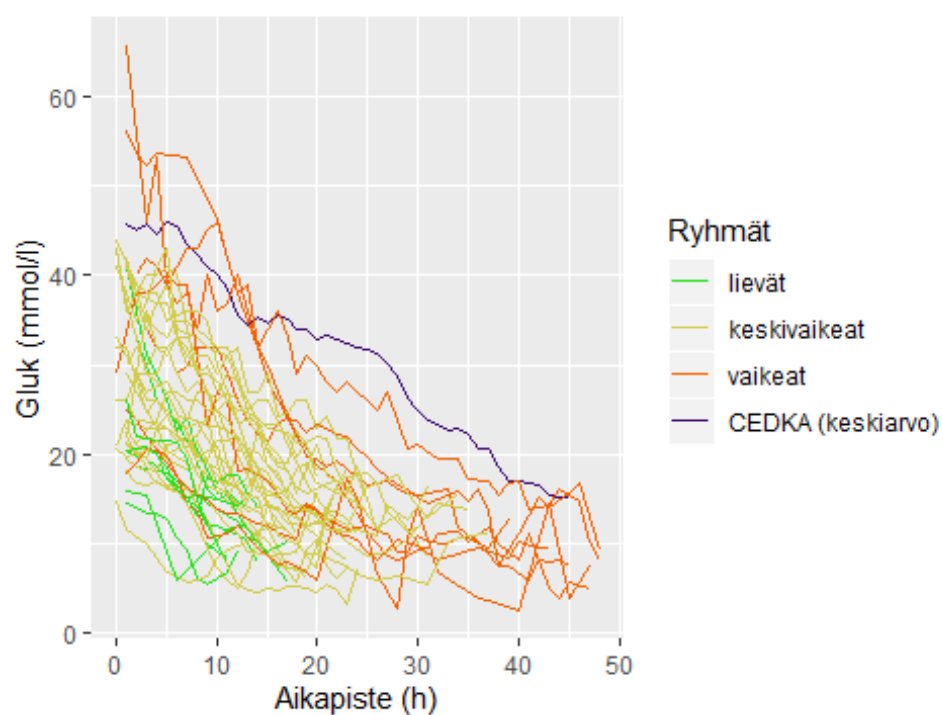


### Hydroksibutyraatti

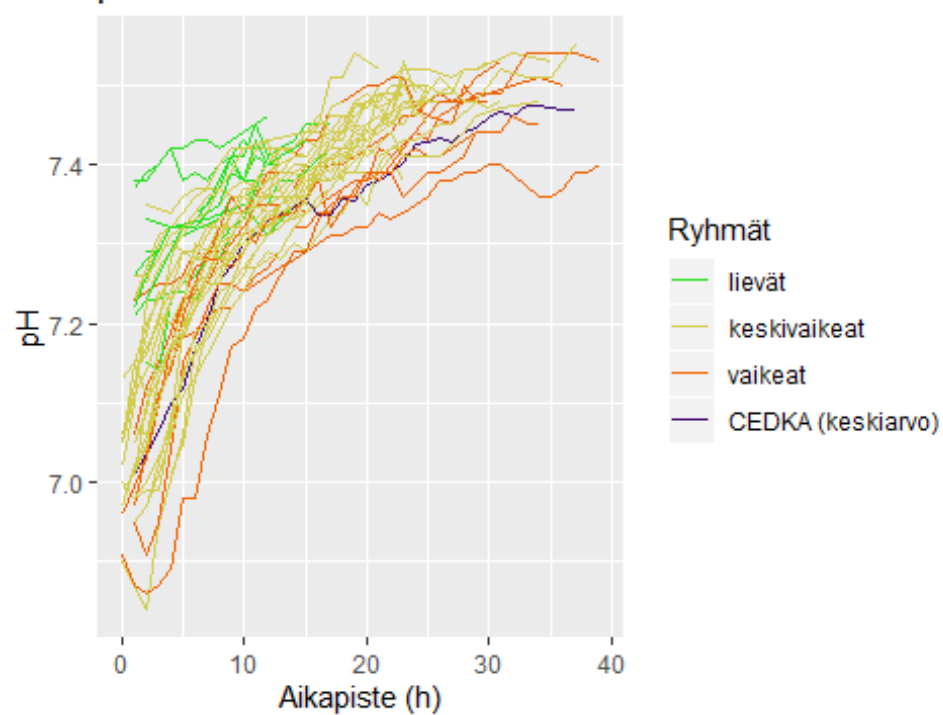




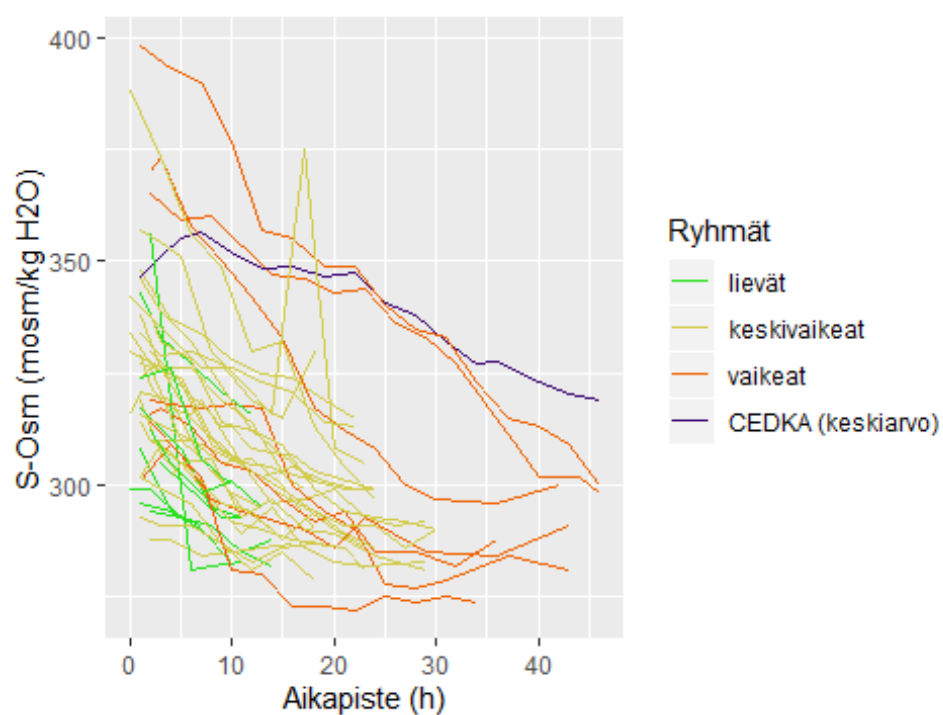
## Verensokeri



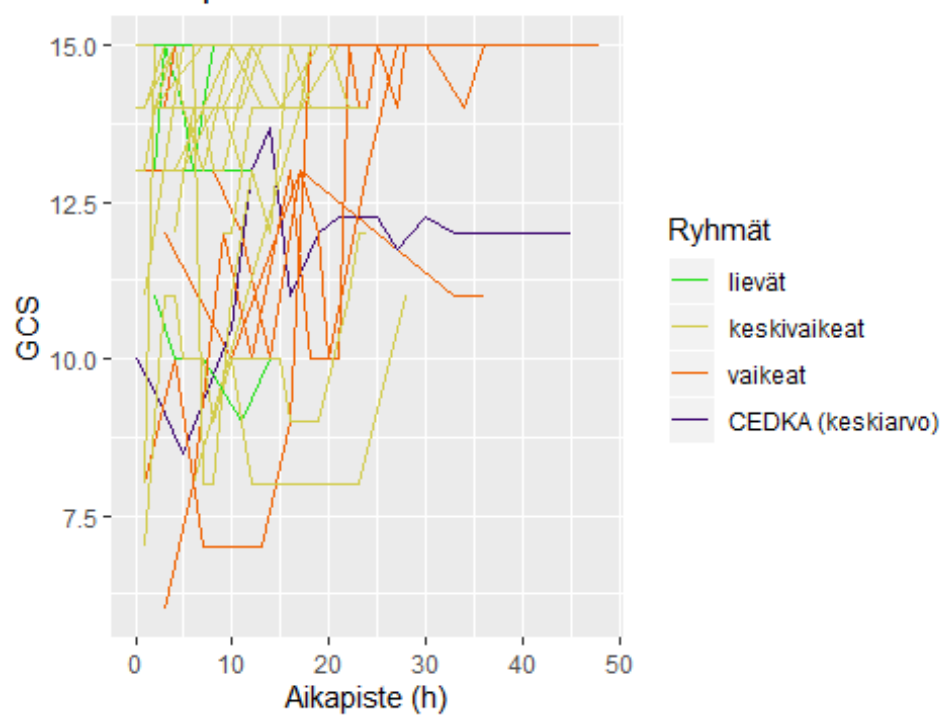
## pH



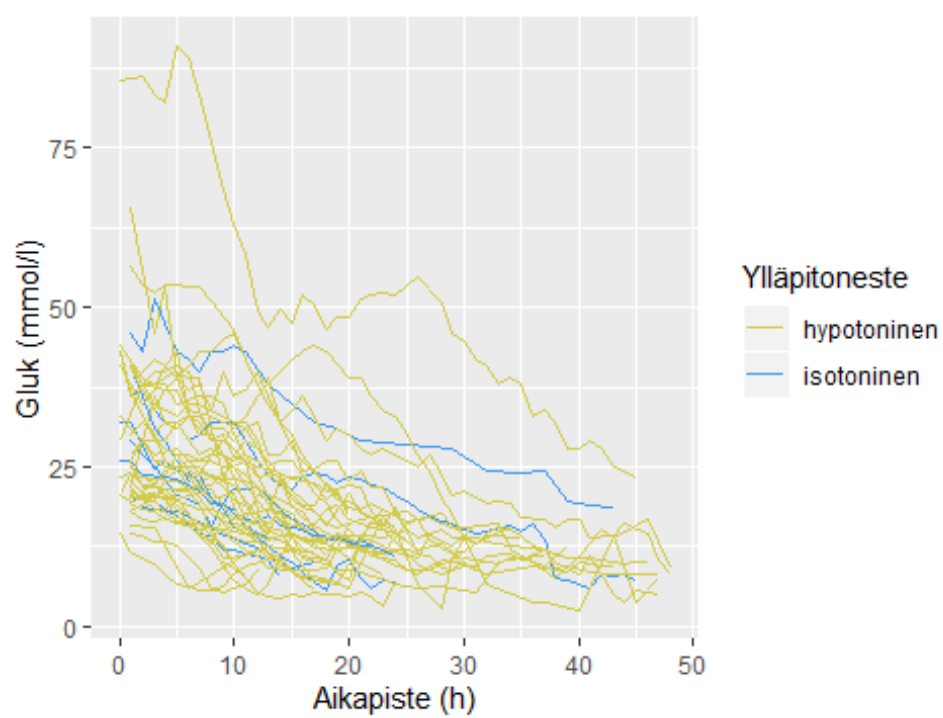
### Osmolaliteetti



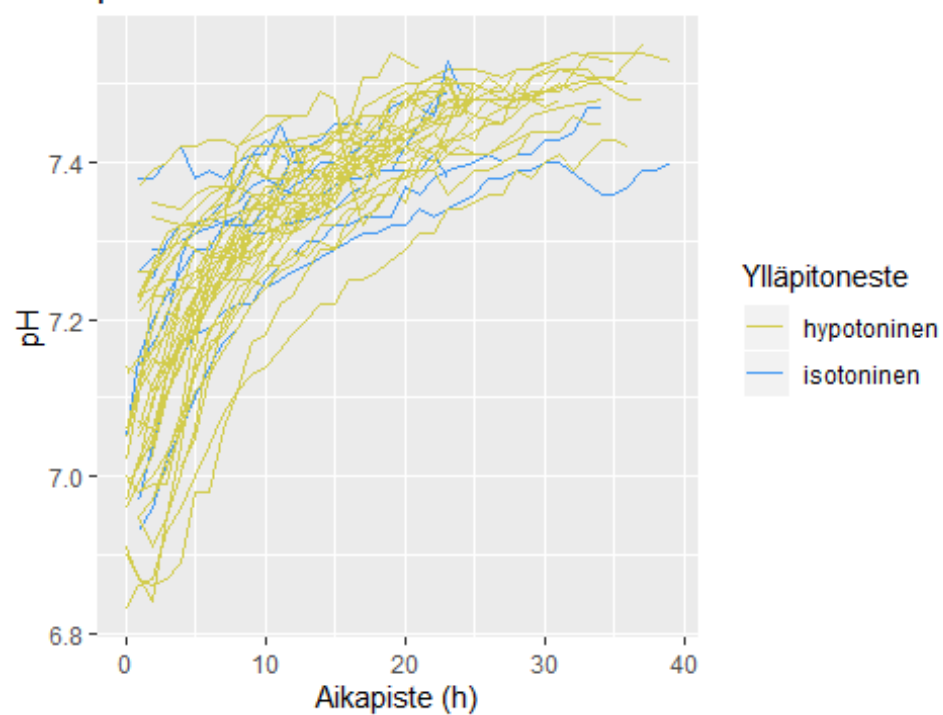
### GCS-pisteet



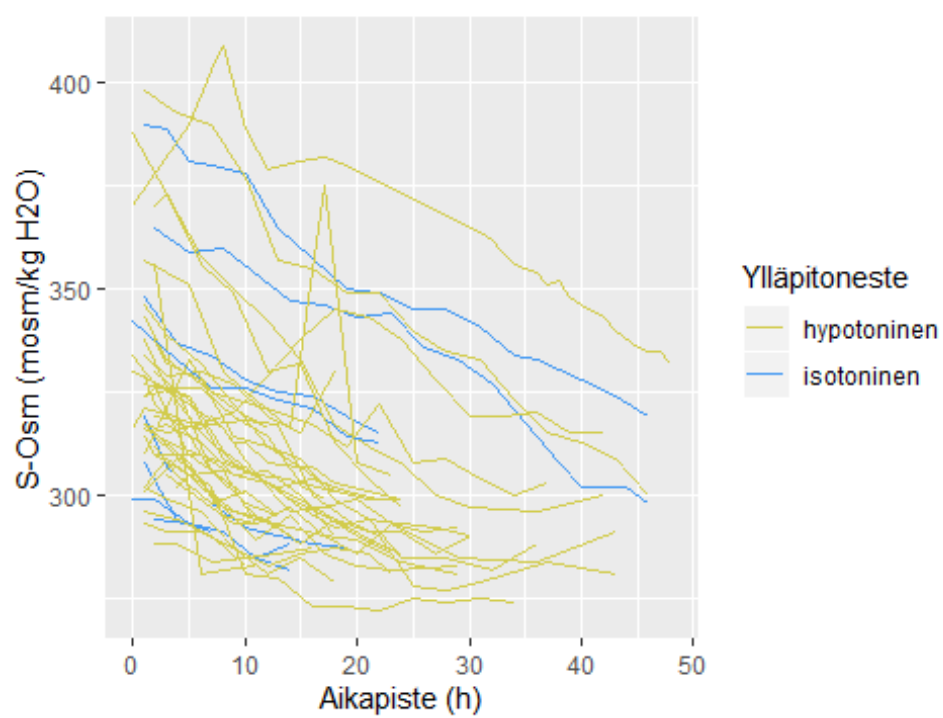
### Verensokeri



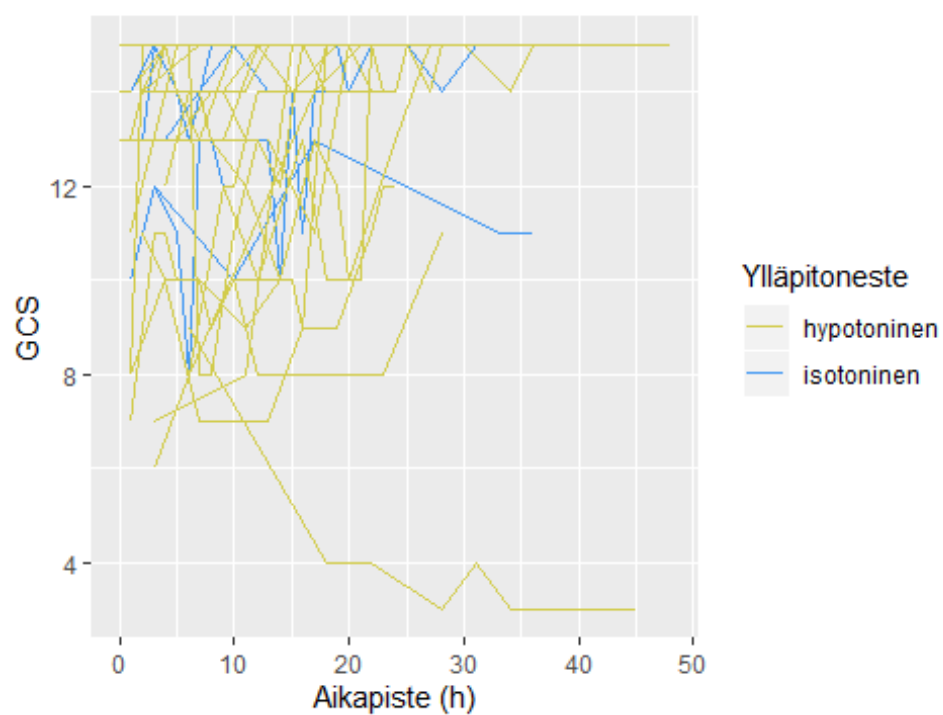
### pH

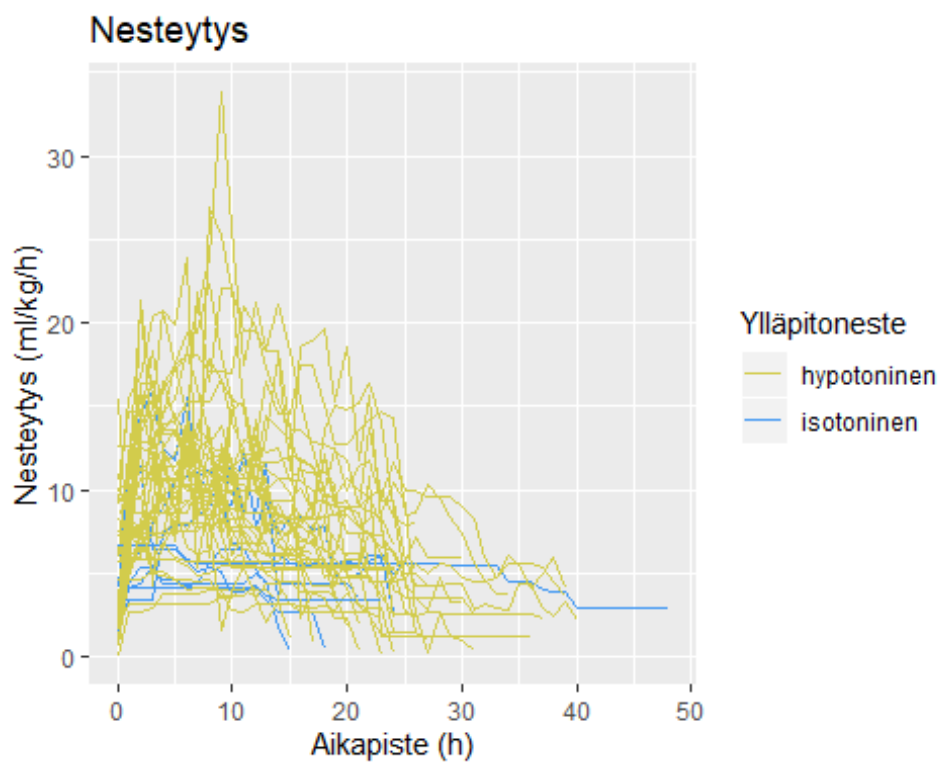
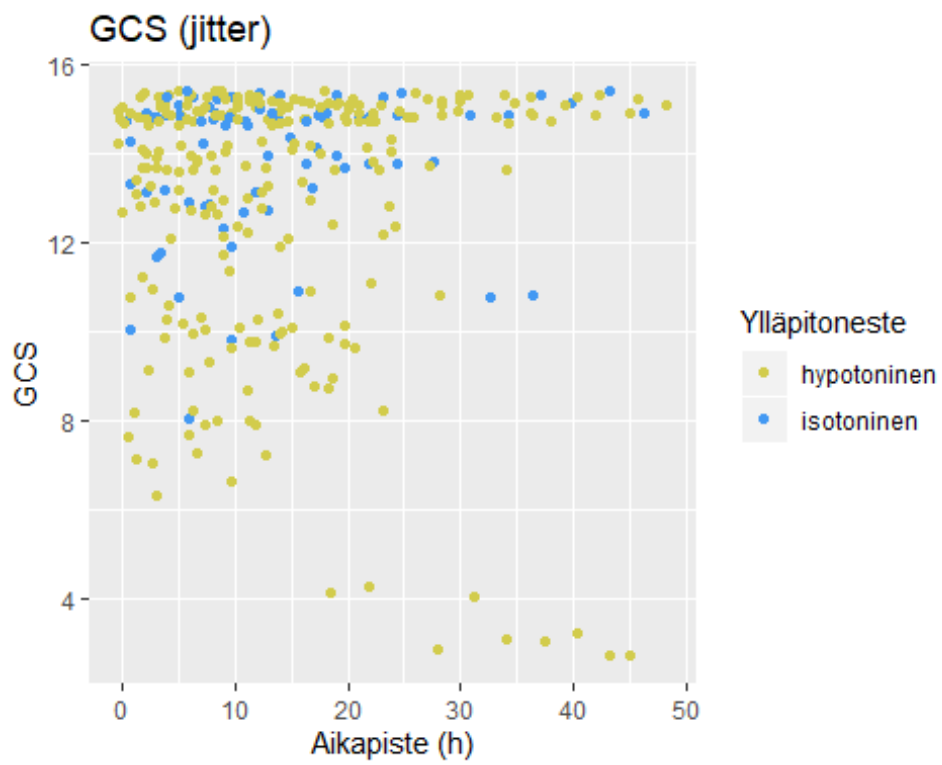


### Osmolaliteetti

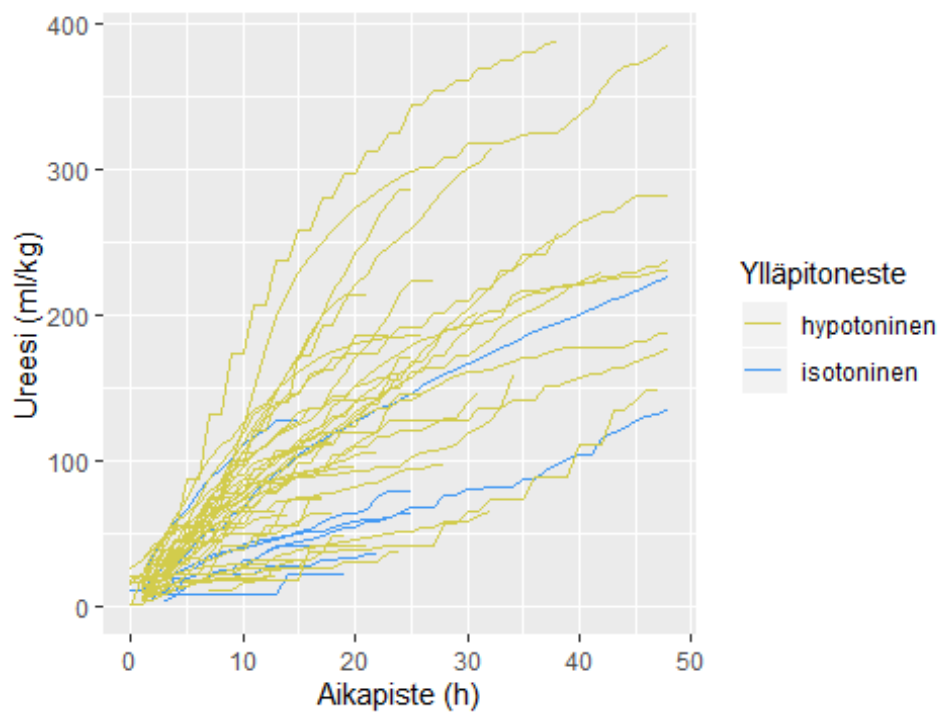


### GCS

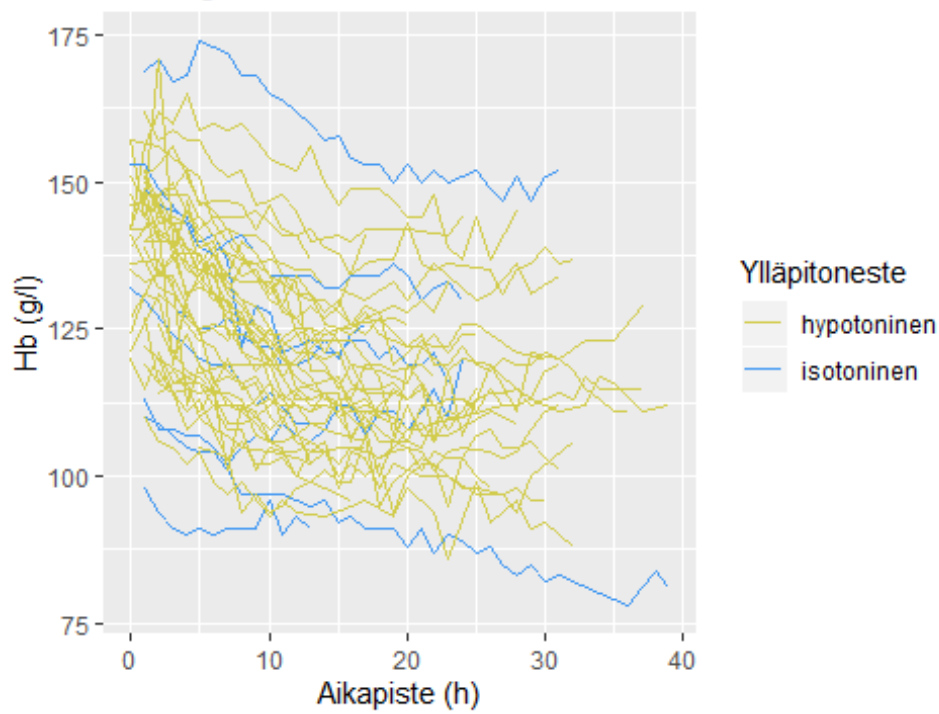




### Diureesi

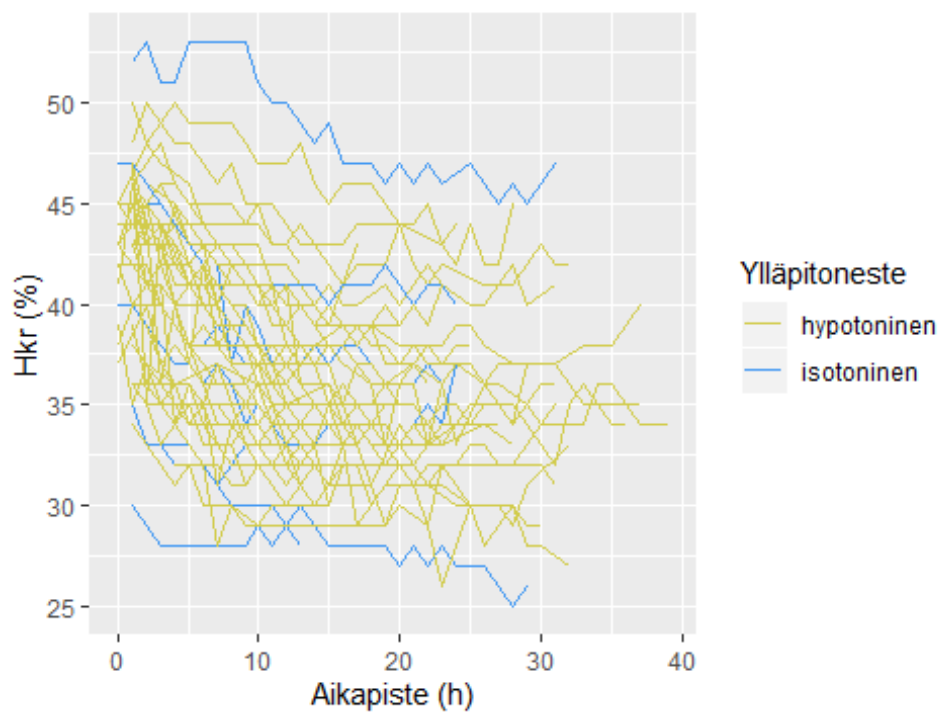


### Hemoglobiini

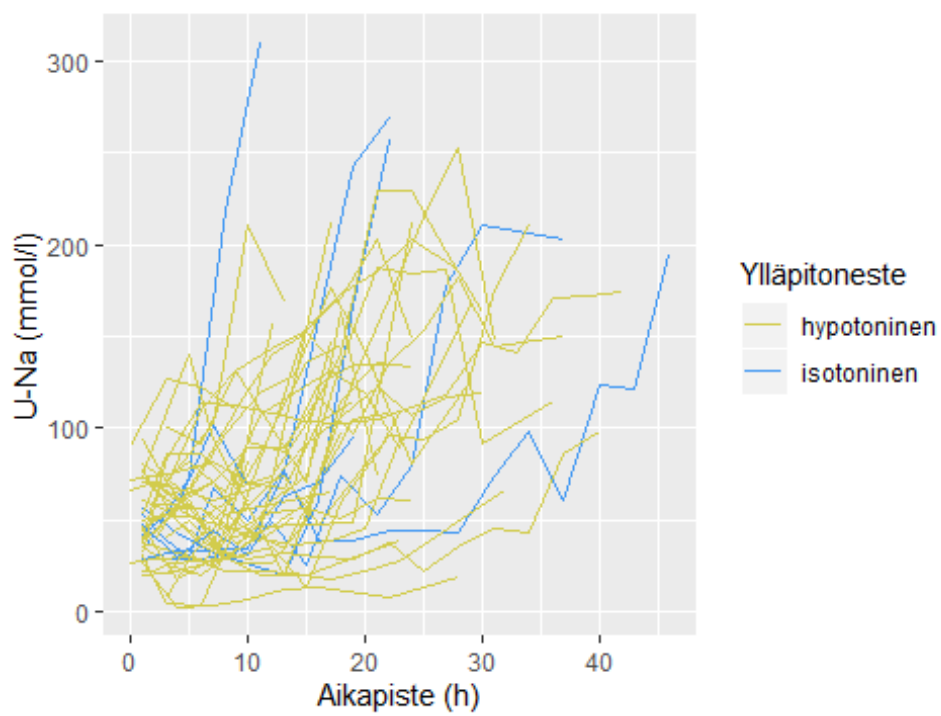




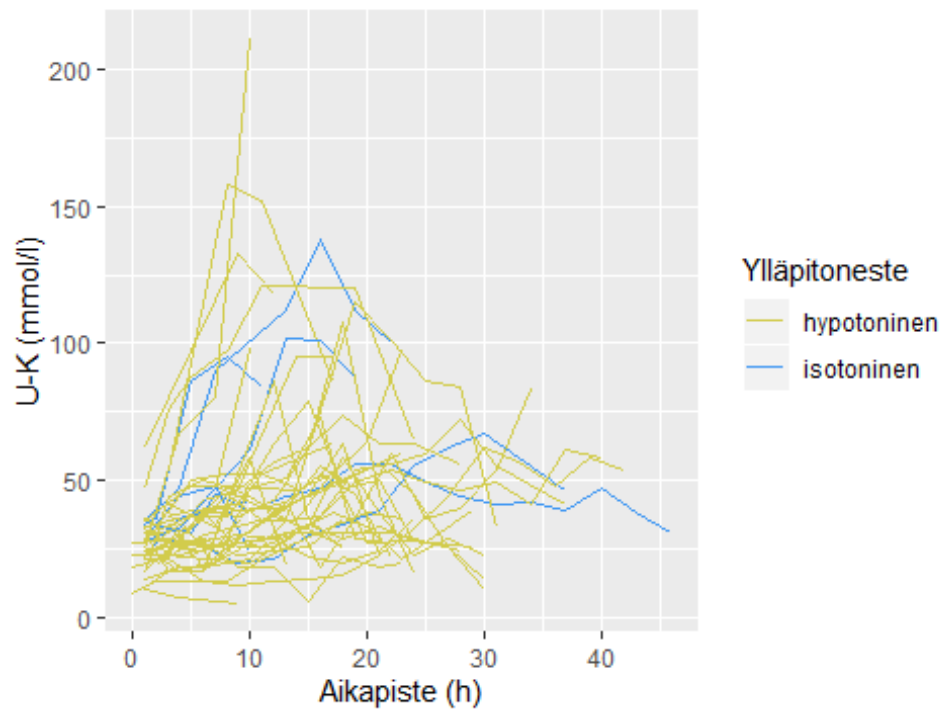
### Hematokriitti



### Virtsan natriumkonsentraatio



Virtsan kaliumkonsentraatio



Plasman natriumkonsentraatio

